Алан Ф. Шацберг

Чарлз ДеБаттиста

Руководство по клинической психофармакологии

Перевод 8-го оригинального издания



УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4
Ш32

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

The American Psychiatric Association played no role in the translation of this publication from English to the Russian language and is not responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the publication. (Американская психиатрическая ассоциация не принимала никакого участия в переводе с английского языка на русский и не несет ответственности за возможные ошибки, пропуски и другие подобные недочеты в данном издании.)

Перевод с английского: М. Гантман

Шацберг А.Ф.

Ш32 Руководство по клинической психофармакологии / Алан Ф. Шацберг, Чарлз ДеБаттиста ; пер. с англ. ; под общ. ред. акад. РАН А.Б.Смулевича, проф. С.В.Иванова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 656 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-597-3

В руководстве приводятся подробные сведения о применении лекарственных средств в психиатрии. Информация о фармакологических свойствах, показаниях к применению, дозировках, побочных эффектах и лекарственных взаимодействиях психотропных препаратов сгруппирована по фармакологическим классам. В отдельных главах представлены психофармакотерапевтические стратегии при ургентных состояниях в психиатрии, особенности лекарственной терапии психических заболеваний у детей и пожилых, при беременности, лечение психосоматических расстройств и состояний, вызванных применением психоактивных веществ. Книга предназначена для врачей-психиатров.

УДК 615.03:616.89
ББК 52.81:88.4

Оглавление

Конфликт интересов

Charles DeBattista, D.M.H., M.D. – ***Получены гранты от компаний:*** Abbott, AstraZeneca, Cephalon, CNS Response, Corcept, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, NARSAD, National Institute of Mental Health, Neuronetics, Novartis, Pfizer, Pritzker Foundation, Wyeth. ***Лекции/консультации в компаниях:*** Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Corcept, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth. ***Владение акциями:*** Corcept.

Alan F. Schatzberg, M.D. – ***Консультации в компаниях:*** BrainCells, Cervel, Depomed, Eli Lilly, Forum, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck, Naurex, Neuronetics, Pfizer, Xhale. ***Доля акций:*** Cervel, Corcept (соучредитель), Merck, Naurex, Neurocrine, Pfizer, Somaxon, Xhale. ***Интеллектуальная собственность:*** автор запатентованного изобретения по фармакогенетическому прогнозированию ответа на терапию антидепрессантами и антагонистами глюкокортикоидов при большом психотическом депрессивном расстройстве.

Предисловие

Это восьмое издание «Руководства по клинической психофармакологии», первое издание которого было выпущено в 1986 г. Как и при написании первого издания, нашей целью было составить легкое для чтения современное руководство по психофармакологии. Судя по реакции читателей, мы достигли поставленной цели. Тем не менее возрастающее число лекарственных препаратов и расширение показаний вынуждают выпускать следующие издания руководства. В настоящем издании мы убрали или сократили разделы, посвященные препаратам, которые в настоящее время стали применяться реже (например, барбитуратам), чтобы поместить информацию о целом ряде одобренных за истекшее время новых препаратов (например, о вортиоксетине) или о препаратах, которые, вероятно, будут разрешены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Мы старались придерживаться коллегиальности и сохранить простоту изложения, характерную для всех предыдущих изданий данной книги. Поэтому мы по-прежнему приводим обобщающие таблицы с наиболее существенной справочной информацией о рассматриваемых классах психотропных препаратов.

В руководстве отражены последние данные о современных препаратах – эффективности, дозировании, побочных эффектах и т.д. Материал основан на доказательной базе в сочетании с нашим личным опытом. Этот опыт представлен как руководство для собственной практики читателя. Мы советуем читателям проверять рекомендации (особенно дозы) по другим источникам информации и руководствам, в первую очередь – по последнему изданию справочника *Physician's Desk Reference*.

Мы должны поблагодарить за создание этой книги множество людей. Наши семьи были терпеливы и с пониманием относились к необходимости посвящать время этому проекту. В 2009 г., когда было выпущено последнее издание этой книги, не стало Jonathan Cole. Мы потеряли одного из пионеров психофармакологии, специалиста с необыкновенным дарованием и высокими человеческими качествами. Настоящее издание книги мы посвящаем ему.

Robert Chew внес множество издательских предложений, которые были крайне полезны. Благодарим сотрудников издательства American Psychiatric Publishing (APP) – John McDuffie, Bessie Jones, Greg Kuny, Tammy Cordova и Judy Castagna – за поддержку, критические замечания, технические зна-

ния и опыт. Руководству APP – Bob Hales и Rebecca Rinehart – мы крайне признательны за непоколебимую уверенность в нас как авторах. Мы также благодарим наших коллег и учителей из Стэнфордского университета. Их проницательность углубила наши познания. И наконец, мы благодарны множеству пациентов, которых лечили за последние десятилетия. Они научили нас многому в фармакотерапии.

Мы надеемся, что читатели найдут восьмое издание руководства еще более информативным и полезным, чем первые семь, и очень надеемся на обратную связь для создания следующих изданий.

Alan F. Schatzberg, M.D.
Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

Декабрь 2013 г.

Список сокращений

DEA	Управление по борьбе с наркотиками (Drug Enforcement Administration)
DSM	Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statical Manual of mental disorders)
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration)
NIMH	Национальный институт психического здоровья (National Institute of Mental Health)

АВП	антипсихотики второго поколения
БАР	биполярное аффективное расстройство
ГТР	генерализованное тревожное расстройство
ДГЭА	дегидроэпиандростерон
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНС	злокачественный нейролептический синдром
ИМАО	ингибиторы моноаминоксидазы
ИОЗН	ингибиторы обратного захвата норадреналина
ИОЗСН	ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
КБТ	когнитивно-бихевиоральная терапия
ОКР	обсессивно-компульсивное расстройство
ПРЛ	пограничное расстройство личности
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
СДВГ	синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭПС	экстрапирамидные симптомы
ЭСТ	электросудорожная терапия

1

Общие принципы психофармакотерапии

С 1970 г. в психиатрии произошли бурные изменения в методах лечения. Смена преимущественно психоаналитической ориентации на более биологическую радикально изменила не только базовый подход к пациенту, но и профессиональную принадлежность психиатра. Психиатрам старшего поколения перемены 1980-х и 1990-х годов дались нелегко. Прежде всего, освоение огромного потока информации о биологических теориях, новых лабораторных анализах, компьютеризации, новых препаратах и новых показаниях для старых препаратов само по себе может быть большой нагрузкой, оставляя немного времени и сил для внедрения этой информации в практику. Более того, распространение биологической и психофармакологической информации происходит настолько быстро, что задача интегрировать биологические и психотерапевтические подходы становится еще более сложной. Тем не менее в настоящее время переход уже завершен, и за последние 20–30 лет появились психиатры, хорошо подготовленные в сфере психофармакологии.

Для многих ученых и врачей биологический и психофармакологический подход стал сутью психиатрии, тогда как в течение многих лет утверждалось, что препараты лишь слегка маскируют заболевания, лежащие в основе состояния, и не позволяют разрешиться конфликтам, препятствуют излечению и т.п. В процессе этого перехода большинство врачей выработали более уравновешенный и практический подход, сочетая элементы психотерапии и психофармакологии. Академическая психиатрия, которая, напротив, склонна к гипертрофированным и поляризованным подходам, отстает от клинической практики, хотя должна идти с ней в ногу. На самом деле интуитивно мы осознаем, что психиатрия как медицинская специальность включает элементы

психосоциальных, психобиологических и психофармакологических теорий, формирующих принципиально новую психиатрию, хотя опыт обучения врачей в ординатуре не может сделать их подготовку оптимальной, так как это обучение длится совсем недолго и излишне опирается на критерии DSM.

Основная причина необходимости смешанного подхода заключается в том, что, хотя психотропные препараты оказывают глубокий положительный эффект на сознание, настроение и поведение, они часто не влияют на лежащий в основе заболевания процесс, который бывает чувствителен к интрапсихическим, межперсональным и психосоциальным стрессам. Как правило, благоприятный исход может быть достигнут только через одновременное уменьшение выраженности симптомов и улучшение способности человека адаптироваться к новым требованиям жизни. Неожиданно, но некоторые врачи-интернисты используют психосоциальные принципы в лечении таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1-го типа. Сходным образом, психиатры, которые считают психофармакологию «всем и вся», возможно, окажутся в таком же положении, как интернисты, которые считают, что назначение тиазидных диуретиков – простое решение проблемы гипертонической болезни. Наряду с этим, психоаналитики и другие психотерапевты не должны рассчитывать на то, что им удастся значительно уменьшить или устранить вегетативные симптомы при эндогенной депрессии. Вместо этого они должны понимать потенциальные преимущества альтернативных методов лечения, особенно психотропных препаратов.

Для недостаточно опытных врачей переход к фармакологически ориентированному лечению будет нелегким. Улучшение клинических исходов после назначения психотропных препаратов укрепляет уверенность в психофармакологических подходах. В частности, поскольку положительный эффект психофармакологического подхода проявляется раньше, чем психотерапевтического, доверие к психофармакологии может быть достигнуто раньше. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при легкости применения и широком спектре эффектов помогли врачам научиться эффективно применять фармакологический подход.

Эта книга – прежде всего руководство по психофармакологии, однако у читателя не должно создаваться впечатление, что понимание того, как выбрать и назначить психотропный препарат, заменяет главную задачу – тщательно оценить состояние психически больного. Наша основная цель – обеспечить читателя-врача базовой практической информацией о разных классах психотропных препаратов. Эта книга написана как практическое и доступное клиническое руководство по выбору и назначению оптимальной лекарственной терапии для конкретного пациента на основании научной литературы и собственного клинического опыта. Это не сборник обзоров и статей, поэтому не у всех утверждений в тексте имеются ссылки. Но для ключевых утверждений ссылки даны, и каждая глава оканчивается списком избранных статей и книг для читателей, которые хотят получить информацию помимо представленной в книге. Мы полагаем, что это облегчит

чтение книги. В каждое следующее издание мы вносили изменения, учитывая замечания рецензентов и просьбы читателей, и мы надеемся, что читатель найдет настоящее издание не менее полезным, чем предыдущие.

Общие советы

Сегодня молодые психиатры обычно проходят более основательную подготовку по психофармакологии, чем проходили многие из их старших коллег. В целом мы советуем врачу сосредоточиться на одном или двух препаратах из класса и ознакомиться с их применением. Хотя сегодня это является разумным советом, вызывает все большую озабоченность тот факт, что фармацевтические компании урезают финансирование образовательных программ, а в академических учреждениях все больше отходят от детализации в преподавании; в результате врачи не получают достаточной информации о новых препаратах, которая позволила бы им уверенно назначать их. Это тем более печально, что многим больным эти препараты могут спасти жизнь. Остается надеяться, что со временем подход к данной проблеме станет более рациональным и взвешенным. Что должны предпринимать врачи, чтобы не отставать от жизни? Очевидно, нужно следить за литературой и участвовать в программах по непрерывному образованию, которые, однако, не могут своевременно предоставлять информацию о новых препаратах. Можно, например, пользоваться информационными бюллетенями по фармакологии, а также получить доступ к таким основополагающим источникам, как учебники психофармакологии и справочник *Physician's Desk Reference* (PDR) (некоторые полезные ссылки приведены в Приложении). Тем, кто особенно предпочитает пользоваться современными достижениями техники, можно посоветовать инсталлировать в свой компьютер или смартфон очень удобный программный продукт *Epocrates*, который по сути дает возможность пользоваться электронным справочником PDR.

Помимо этого, врач должен ознакомиться с рядом книг, предназначенных для широкой аудитории, которые помогут предоставить информацию для пациентов (см. Приложение).

Хорошая практика – поддерживать связь с консультантами по психофармакологии, которые могут при необходимости служить экспертами, например, при отсутствии эффекта или при тяжелых побочных эффектах.

Практические рекомендации

С начала 1990-х годов практические рекомендации разрабатываются профессиональными сообществами, а также ведущими академическими институтами. Эти руководства могут быть полезны, поскольку они в основном основаны на доказательствах в литературе. К сожалению, чрезмерная надежда на такие источники накладывает некоторые ограничения. Во-первых, руководство быстро устаревает по мере публикации новых данных, или новых показаний к применению, или новых методов и схем терапии. Во-вторых,

доказательства в литературе могут относиться не к самым эффективным препаратам для лечения больных с атипичным течением заболевания или с сопутствующей патологией. В-третьих, доказательства часто теряют свою силу, когда пациент не отвечает на первый курс лечения, что возвращает врача к клиническому опыту и суждениям. В-четвертых, рекомендации часто основываются на соглашении между мнениями экспертов. Эти мнения полезны, но не всегда верны. Руководства могут особенно помочь врачам – не психиатрам и менее полезны опытным специалистам, занимающимся лечением пациентов с рефрактерными состояниями. И наконец, в практической медицине всегда есть место искусству.

Юридические, этические и экономические вопросы

Достойны обсуждения некоторые юридические, этические и экономические вопросы, которые возникают в психофармакологии. Поскольку исчерпывающее рассмотрение выходит за рамки данного руководства, читатель может получить специальную информацию в литературе (см. Приложение в конце данного руководства). Превосходный обзор исследований в данной области представлен J.G. Hoop и соавт. (2009).

Все большее значение в медицине приобретает информированное согласие. В стандартной медицинской практике уже давно принято информировать пациента о пользе и риске, связанных с различными хирургическими и терапевтическими процедурами. За последние 10 лет много внимания уделялось вопросу информированного согласия; однако в психиатрии возникает несколько ключевых вопросов. Во-первых, психиатр сталкивается с необходимостью оценить способность пациента в полной мере понять преимущества и риск, связанные с назначенными препаратами, а также правильно интерпретировать эту информацию и применить ее с пользой для себя. Очевидно, что особенно актуальна эта проблема для пациентов в состоянии психоза, и для получения адекватного информированного согласия часто требуется юридическое сопровождение. К счастью, такие пациенты составляют меньшинство в среднестатистической практике.

Пациенты с паранойяльными чертами часто представляют трудности, которые можно преодолеть при помощи тесного сотрудничества. Однако такие пациенты реже обращаются к врачу, чем пациенты с сильной тревогой, обсессивными расстройствами или ажитацией, которые склонны к фобическому восприятию препаратов. При первом взгляде на таких пациентов информированное согласие может показаться непреодолимым препятствием. Тем не менее на практике такие пациенты испытывают тревогу даже в том случае, если врач не сообщает им о побочных эффектах. На самом деле сообщение фактов часто уменьшает их тревогу. Также это придает дополнительное значение тяжести их заболевания и необходимости для пациента и врача учитывать возможный риск.

Должен ли врач сообщать пациенту обо всех побочных эффектах, перечисленных в инструкции, или достаточно осветить наиболее частые из них?

Некоторые суды считают врача виновным, если он не рассказал пациенту обо всех побочных эффектах. На практике большинство врачей этого не делают по нескольким причинам, включая затраты времени и опасение неоправданно напугать пациента. Последнее особенно соответствует действительности, поскольку в инструкциях, прилагаемых к препарату, перечислены все побочные эффекты, которые наблюдались при его испытании, даже если они не были связаны с препаратом, а также побочные эффекты, наблюдаемые в основном или только у сходных с ним препаратов. При этом мы удивляемся, что пациенты не только имеют полный доступ к справочникам, программным продуктам, подобным *Epocrates*, и инструкциям к препаратам, но и активно пользуются ими. По сути, это явление становится серьезной проблемой врача. Врачу необходимо вступать в открытый диалог с пациентом о пользе и побочных эффектах препаратов, даже (и особенно) с пациентами, которые самостоятельно стремятся получить информацию. Пациенты, которые читают справочники, должны быть информированы о соотношении рисков развития того или иного побочного эффекта. Например, следует сообщить пациенту, что сухость во рту при приеме трициклических антидепрессантов (ТЦА) вполне ожидаема, тогда как агранулоцитоз или анафилаксия крайне редки. По нашему опыту, для пациентов убедительна вера (и надежда) врача, что данный побочный эффект не разовьется. В настоящее время инструкции, прилагаемые к препаратам, часто содержат таблицы, в которых сравнивается частота побочных эффектов препарата и плацебо. Это позволяет расставить акценты с гораздо лучшей перспективой. Некоторые врачи выдают всем пациентам печатные материалы (обычно отдельный лист для каждого препарата), в которых указан относительный риск. Это хорошо работает, но только если врач освоился с таким подходом и это стало рутинной практикой.

В течение многих лет до появления атипичных антипсихотиков особенно трудно было получить информированное согласие на риск развития поздней дискинезии – тяжелого побочного эффекта, который чаще развивается от типичных антипсихотиков при длительном применении (см. гл. 4 «Антипсихотики»). В современной психиатрической практике риск поздней дискинезии невысок. Он составляет 14% среди пациентов, получающих стандартную поддерживающую терапию в течение 3 лет или более, и чаще встречается у пациентов с аффективными расстройствами, чем с шизофренией. Таким образом, следует строго по показаниям назначать нейролептики пациентам, у которых не наблюдается частых или хронических психотических эпизодов. Тем не менее, поскольку, к сожалению, существуют хронические психотические расстройства, даже применение типичных нейролептиков строго по показаниям не исключает риска поздней дискинезии. Новейшие антипсихотики позволяют надеяться значительно снизить риск данного расстройства, однако риск полностью не исключен.

Когда и что должен говорить врач о поздней дискинезии? Разработаны различные подходы. Один из них – сообщать о риске поздней дискинезии пациенту и его семье до назначения типичных нейролептиков. Это может вызывать излишнюю тревогу и оказаться нецелесообразным, особенно

при остром психозе, поскольку поздняя дискинезия обычно возникает при длительном приеме, тогда как пациенту необходимо быстро помочь. Другой подход – сообщить пациенту о риске развития поздней дискинезии после 4–6-й недели лечения типичными антипсихотиками при переводе на поддерживающую терапию. Это кажется нам более оправданным. Риск поздней дискинезии при использовании атипичных нейролептиков невысок.

Необходимо ли получать письменное информированное согласие? По этому вопросу также высказываются разные мнения. Некоторые учреждения и врачи получают формальное письменное информированное согласие. Другие придерживаются традиционных устных процедур информированного согласия и делают запись о получении согласия в историю болезни. Некоторые врачи дают всем пациентам дополнительную печатную информацию (помимо приведенной в справочниках) о риске поздней дискинезии или других побочных эффектов, но не требуют письменного информированного согласия. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. На сегодня мы рекомендуем следующее: 1) учреждениям и врачам разработать формальный документ с описанием риска поздней дискинезии при использовании типичных антипсихотиков первого поколения; 2) сочетать оформление этого документа с осторожным назначением типичных антипсихотиков первого поколения (в аспекте длительности и дозы); 3) сотрудничать с пациентом в наблюдении за возможным появлением дискинезии. В целом в настоящее время этот вопрос менее актуален, поскольку длительная терапия типичными антипсихотиками в нашей стране проводится относительно редко.

С появлением клозапина психиатры были вынуждены серьезно задуматься об адаптации стандартного информированного согласия к этому потенциально смертельному, но терапевтически уникальному препарату. Недееспособные пациенты должны иметь опекуна, который дает согласие. Антипсихотики второго поколения, например оланзапин, не связанные с риском агранулоцитоза, в основном решили проблему, однако до настоящего времени встречаются резистентные состояния, требующие терапии клозапином.

Несмотря на то что антипсихотики второго поколения в некоторых аспектах безопаснее, чем препараты первого поколения, повышение массы тела, инсулинорезистентность (метаболический синдром) и сахарный диабет – основные проблемы, связанные с некоторыми из атипичных антипсихотиков, особенно оланзапином и клозапином. Диабетический кетоацидоз – редкий, но тяжелый побочный эффект, который привлекает пристальное внимание. Некоторые новые препараты чаще связаны с повышением массы тела, а также утратой чувствительности к инсулину. У пациентов, которые принимают эти препараты, необходимо контролировать изменения массы тела и признаки инсулинорезистентности. Пациента следует предупреждать о подобных эффектах, если назначенный ему препарат связан с повышенным риском их развития (например, клозапин, оланзапин). Как указано в гл. 4 («Антипсихотики»), может потребоваться отмена препарата, вызывающего такие побочные эффекты.

С начала 1990-х годов врачи все чаще оказываются перед дилеммой, назначать ли препарат по показаниям, не одобренным Управлением по контролю качества продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA), или в дозах, превышающих рекомендованные инструкциями. В некоторых случаях, когда поступают подобным образом, препараты могут назначаться неграмотно, и это, несомненно, может быть опасным. В других случаях появляется множество клинических или исследовательских данных, которые указывают на потенциальное преимущество такого подхода для многих пациентов, тогда как по экономическим или организационным причинам в инструкции не внесены изменения. Например, имипрамин в течение многих лет обычно назначают в дозе 300 мг/сут. как в стационаре, так и амбулаторно. Тем не менее в инструкции указано, что при амбулаторном лечении доза имипрамина не должна превышать 225 мг/сут. Отчасти это противоречие отражает тот факт, что одобренные режимы терапии были разработаны на основании данных, полученных много лет назад, когда бо́льшая часть больных с тяжелой депрессией лечилась в стационаре и лабораторная оценка концентрации препаратов в плазме не проводилась (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). В инструкцию никогда не вносились изменения. Дополнительные исследования, которые подтвердили бы эффективность и безопасность более высоких доз, слишком дороги для производителей, которые не могут надеяться на возмещение этих затрат, поскольку патенты на препарат давно истекли. Один фармацевтический производитель несколько лет назад предпринял такую попытку, и FDA одобрило повышение максимальной суточной дозы его препарата нортриптилина (Памелор) с 100 до 150 мг/сут. Производитель идентичного препарата нортриптилина Авентила не сделал этого, и у этого препарата максимальная доза осталась 100 мг. Таким образом, на американском рынке оказались два идентичных препарата нортриптилина с различными максимальными суточными дозами. В настоящее время Авентил не поступает на рынок США.

Примеры так называемых неодобренных применений в предыдущих изданиях данного руководства включали использование имипрамина и фенелзина при агорафобии и панических атаках, а также многолетнее применение карбамазепина в лечении биполярного расстройства. Со временем появилось множество других подобных показаний, например назначение вальпроевой кислоты в качестве поддерживающей терапии при биполярном аффективном расстройстве (БАР), СИОЗС при дисморфофобии и ассоциированных с ней расстройствами, бупропиона при расстройстве с дефицитом внимания, ламотриджина для лечения большого депрессивного расстройства и другие показания. Имеется довольно много данных об эффективности указанных препаратов при этих расстройствах, однако состояние рынка и регулирующие руководства могут привести к тому, что некоторые из этих препаратов или даже все они так и не получат одобрения по применению по новым показаниям.

Одно из показаний к применению СИОЗС, в целом не одобренное, – депрессия у подростков. FDA предостерегает, что данные об этом классе

препаратов и о венлафаксине ограниченны и что эти препараты связаны с риском суицидального поведения. По-видимому, флуоксетин является исключением по обоим показателям и в настоящее время разрешен для лечения детей и подростков в возрасте 8–18 лет (March J. et al., 2004). Поэтому мы рекомендуем начинать лечение депрессии у подростков с флуоксетина. При отсутствии эффекта можно рассмотреть возможность альтернативного препарата, и при использовании других медикаментов необходимо предоставить письменное обоснование. Риск и пользу этих препаратов следует по возможности обсуждать как с пациентом, так и с его родителями. С того времени, когда FDA издало предупреждение о потенциальном риске применения антидепрессантов у подростков и детей, частота их назначений в педиатрической практике снизилась на 20% (Nemeroff C.B. et al., 2007). В результате может увеличиться частота самоубийств среди несовершеннолетних. R.D.Gibbons и соавт. (2006) сообщили о значительном увеличении частоты самоубийств у подростков мужского пола (в возрасте около 15 лет) в Нидерландах после издания такого предупреждения. Эти данные свидетельствуют о том, что обсуждение побочных эффектов без анализа пользы от препарата может привести к плачевным результатам.

Подвергается ли врач юридическому риску, назначая препарат по неодобренным показаниям? Современная позиция Американской медицинской ассоциации (American Medical Association, AMA) и FDA такова: применение любого зарегистрированного препарата по неодобренным показаниям или в более высоких дозах для отдельных пациентов остается на усмотрение врача. Инструкция в справочнике – не официальный учебник по медицинской практике, а скорее собрание информации о препарате для маркетинговых целей. Это накладывает ограничения на то, что именно фармацевтическая компания может объявить о своем продукте. Профессиональная некомпетентность означает несоблюдение установленных сообществом норм. Тем не менее многие врачи не так легко признают риск судебного преследования (даже если оно не может иметь серьезных последствий) со стороны пациента, у которого развилась нестандартная реакция на стандартный препарат, назначенный по неодобренному показанию или в дозе, которая превышает максимальную рекомендуемую. Другая трудность состоит в том, что некоторые страховые компании не желают оплачивать стоимость препаратов, если последние назначены в дозах, превышающих отмеченные в инструкции. В данном случае врачу следует попытаться представить клиническое обоснование назначения высоких доз или найти публикации, в которых сообщается о применении препарата у «нон-респондеров» в дозах, превышающих обычные (см., например, Ninan P.T. et al., 2006).

Как решить эту проблему? До того времени, когда разные стороны (пациенты и врачи) придут к соглашению по изменениям в системе расширения показаний или определения максимальной дозы, каждый врач должен самостоятельно решать, идти ли на риск. Тем не менее, придерживаясь консервативного подхода, врач может в некоторой степени ущемить интересы пациента, требующего альтернативного лечения. Возможный выход – прибегнуть к внеш-

ней консультации более квалифицированного психофармаколога-эксперта или других врачей в сообществе. Другой вариант – объяснить состояние проблемы пациенту, предоставить ему доступные публикации о пользе препарата и зафиксировать это в истории болезни. Некоторые врачи берут письменное подтверждение того, что пациент информирован. В конечном счете, здесь нет простых решений, и в какой-то момент врач столкнется с подобной проблемой.

Другой вопрос касается врачей, которые лечат пациентов с резистентными состояниями. Многие антидепрессанты и антипсихотики доступны в Канаде или странах Европы. До того как кломипрамин получил одобрение FDA в 1989 г., канадские аптеки регулярно посылали в США препарат, получая рецепты и чеки от пациентов. Под возрастающим давлением больных СПИДом FDA и Таможенная служба США рассмотрели положительно (или по крайней мере нейтрально) импорт препаратов, недоступных в США, для лечения конкретного пациента, в количестве, достаточном на 3 мес. Давно известные препараты, например миансерин, старые ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) (ипрониазид, ниаламид) и более новые препараты, например агомелатин и тианептин, доступны в Канаде или Европе, и психиатры или пациенты могут получить их через аптеки, коллег, друзей или родственников.

Многие пациенты получали кломипрамин из Канады годами, и врачи не сталкивались с обвинениями в неправильных действиях. Тем не менее возможность таких обвинений существует. Законы разных штатов различаются по тому, считают ли они лечение импортными препаратами надлежащим. Психиатры, которые хотят лечить пациентов импортными препаратами, не одобренными в США, должны сами оценивать риск для себя и своих пациентов. Мы рекомендуем получать подпись пациента в документе об информированном согласии, если применяется иностранный препарат. Информацию по этому вопросу можно получить на интернет-сайте FDA (www.fda.gov).

S.M. King (1998) обсуждает эти вопросы и описывает процедуру получения разрешения FDA на применение нового препарата, в основном для исследуемых препаратов.

Важный элемент психофармакологической практики – фиксировать различные этапы лечения: диагноз, режим дозирования препарата, другие препараты, информированное согласие и т.д. Практические советы даны в статье K.Lamb (2001).

В последние несколько лет возникла проблема, в какой-то мере связанная с интернетом. Некоторые больные заказывают препараты онлайн, часто из-за границы, и мы полагаем, что во многих случаях назначенные препараты нелегитимны. У одной больной полностью исчез ответ на усиление терапии арипипразолом после того, как этот препарат стали заказывать по интернету. Препараты индийского производства не оказывают какого-либо лечебного эффекта. Клинический эффект у упомянутой больной вновь был достигнут, когда она стала принимать американский лицензионный препарат.

Создание системы «управляемой медицинской помощи» (managed care) оказало огромное влияние на психиатрическую практику. Основываясь

на первых успехах психофармакологии, эта система перестроила психиатрическую практику преимущественно в фармакологическом направлении. Обеспечивая лишь ограниченную пользу, она вынуждает врачей делать акцент на лекарственной терапии. Это недальновидный подход, который ведет к тому, что многие пациенты получают неоптимальное лечение. Более того, ограниченное количество сессий и избегание госпитализаций иногда ведет к нереалистичным ожиданиям пациентов и их родственников и чрезмерному давлению на врача. Несмотря на то что психофармакологические методы приносят облегчение большинству пациентов, врач должен иметь в виду, что ответ на терапию в лучшем случае развивается постепенно и что за любым кратковременным улучшением должно следовать продолжение лечения и поддерживающая терапия.

По соображениям стоимости во многие планы включены дженерики, а не оригинальные препараты. Нас часто спрашивают, насколько мы советуем выписывать препараты-дженерики. В течение многих лет в соответствии с требованиями FDA производителю необходимо было лишь продемонстрировать, что при определенной дозе препарата его концентрация не отличается более чем на 20–30% в любом направлении от концентрации, которую обеспечивает оригинальный препарат в той же дозе. Очевидно, что для некоторых препаратов (например, ТЦА) этот стандарт может быть недостаточным. Более низкие дозы ТЦА в крови могут привести к тому, что не будет достигнута терапевтическая концентрация, как при традиционных дозах. Более того, у пациентов, которые отвечали на определенные дозы оригинального антидепрессанта, перевод на эквивалентные дозы дженерика может привести к утрате терапевтического эффекта. Различия между дженериком и оригинальным препаратом может распространяться в обоих направлениях. Применение дженериков может привести к более высокому, потенциально токсичному уровню препарата в крови. В августе 2001 г. появился дженерик флуоксетина. Флуоксетин создает относительно высокую концентрацию в крови и головном мозге, и применение дженерика не было связано с какими-либо осложнениями. Сходным образом, мы не слышали о проблемах с дженериками пароксетина. Несколько лет назад вопрос снова стал актуальным, поскольку дженерики некоторых кардиологических препаратов оказались менее эффективными, чем оригинальные медикаменты. В последнем издании этой книги мы отметили, что в будущем потребуется доказывать эффективность дженериков, и действительно, недавно мы столкнулись с этой проблемой в случае применения бупропиона.

Почти 20 лет назад FDA изъяло с рынка несколько дженериков бензодиазепинового ряда, поскольку они не удовлетворяли минимальным стандартам. Таким образом, контроль качества при производстве дженериков не всегда соответствует необходимым стандартам. Тем не менее может быть значительное различие между разными партиями одного и того же оригинального препарата, и даже у крупных фармацевтических компаний возникают различные проблемы, связанные с производством оригинального вещества. В последние годы дженерики в целом приблизились по свойствам к своим прототипам.

В предыдущих изданиях мы рекомендовали врачам начинать лечить пациента с оригинального препарата (особенно в случае ТЦА) и повышать дозу до терапевтического эффекта, который не сопровождался бы выраженными побочными эффектами. Затем для поддерживающей терапии можно применять дженерики. По возможности определяют уровень препарата в плазме в то время, пока пациент получает оригинальный препарат, до перевода на дженерик, и затем проверяют, сохраняется ли тот же уровень после перевода на дженерик, если утрачивается терапевтический эффект или развиваются побочные эффекты. Со временем мы стали более уверенными в этом вопросе, отчасти потому что на сегодняшний день накоплен довольно большой опыт применения дженериков, а ТЦА стали применяться значительно реже. Мы не располагаем также достаточными данными о терапевтической концентрации в крови этих антидепрессантов второго поколения, и определение их уровня в крови стало менее доступным. Поэтому до сих пор время от времени возникают проблемы.

Другое последствие финансовых ограничений – это то, что по плану здравоохранения пациент получает препарат на 3 мес. лечения, в основном при поддерживающей терапии. Безусловно, для пациентов с признаками лекарственного злоупотребления или суицидальными попытками в анамнезе или для препаратов с узким терапевтическим окном это обеспечивает безопасность. Мы советуем руководствоваться здравым клиническим смыслом, решая, сколько таблеток или капсул выписать в рецепте. Часто местные аптеки приходят к клиническому и экономическому соглашению с врачом и пациентом (например, держать в аптеке необходимое количество препарата на имя пациента, но выдавать ему препарат на 1–2 нед.). Тем не менее этот метод проблематичен при почтовой доставке препаратов, которые пациенты получают по страховке. Кроме того, новые препараты, как правило, имеют широкое терапевтическое окно, что в значительной степени решает проблему.

Недавно возникло противоречие в том, должны ли штаты и муниципальные правительства допускать крупные поставки одобренных в США препаратов из Канады и других стран. FDA выступило против этой попытки частично снизить цены, ссылаясь на то, что происхождение, безопасность и эффективность препаратов, импортируемых из Канады, невозможно проверить (подробнее см. на интернет-сайте FDA: www.fda.gov/importeddrugs). Во время данной публикации эта проблема не была решена.

Однако доступность препаратов, разрешенных в этой стране для лечения психических или других заболеваний (но стоящих значительно дешевле), побудила врачей заказывать препараты в специализированных аптеках Канады. Хотя и в этом случае могут возникать юридические препятствия, такое положение дел представляется нам более приемлемым, чем когда больные «вслепую» заказывают препараты через интернет.

В этой книге мы предоставляем практическую информацию о различных психотропных препаратах. Дозы приведены для взрослых (возраст 18–60 лет), если не указано другое. Мы включали в книгу как информацию из медицинской литературы, так и собственный клинический опыт. Мы по возмож-

ности отмечали показания, не одобренные FDA для маркетинговых целей, но пытались дать информацию, необходимую для того, чтобы врач решил, когда и как он может применять определенный препарат. Поступая так, мы не поощряем применение какого-либо препарата, но пытаемся реалистично представить препарат, чтобы он занял надлежащее ему место в практике. Мы считаем, что современные условия вынуждают врача получать информацию не только из научной литературы, но и из клинического опыта, несмотря на то что показания к препарату могли не меняться, и, возможно, по экономическим соображениям никогда не изменятся. Перед назначением препарата конкретному пациенту необходимо снова проверить информацию о нем в справочнике и прилагаемой к нему инструкции.

Литература

Applebaum PS: Legal and ethical aspects of psychopharmacologic practice, in Clinical Psychopharmacology, 2nd Edition. Edited by Bernstein JC. Boston, MA, Wright PSG, 1984

Erickson SH, Bergman JJ, Schneeweiss R, Cherkin DC: The use of drugs for unlabeled indications. JAMA 243(15):1543–1546, 1980 7359738

FDA does not approve uses of drugs (editorial). JAMA 252:1054–1055, 1984

Gibbons RD: Efficacy and safety of antidepressants for depression and suicide risk in youth and adults: results of new analyses. Neuropsychopharmacology 31(suppl 1):S50, 2006

Gutheil TG: Liability issues and malpractice prevention, in Handbook of Clinical Psychopharmacology. Edited by Tupin JP, Shader RI, Harnett DS. Northvale, NJ, Jason Aronson, 1988, pp 439–453

Gutheil TG: Reflections on ethical issues in psychopharmacology: an American perspective. Int J Law Psychiatry 35(5–6):387–391, 2012 23063110

Hoop JG, Layde JB, Roberts LW: Ethical considerations in psychopharmacological treatment and research, in The American Psychiatric Publishing Textbook of Psycho-pharmacology, 4th Edition. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2009, pp 1477–1495

King SM: Legal and risk management concerns relating to the use of non-FDA approved drugs in the practice of psychiatry. Rx for Risk 6(2):1–7, 1998

Lamb K: Risk management and medication prescribing/administering. Rx for Risk 9(1):1–3, 2001

March J, Silva S, Petrycki S, et al; Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. JAMA 292(7):807–820, 2004 15315995

Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, et al: Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. Arch Gen Psychiatry 64(4):466–472, 2007 17404123

Ninan PT, Koran LM, Kiev A, et al: High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. J Clin Psychiatry 67(1):15–22, 2006 16426083

Nonapproved uses of FDA-approved drugs. JAMA 211:1705, 1970

Slovenko R: Update on legal issues associated with tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 61(Suppl 4):45–57, 2000 10739331

Use of approved drugs for unlabeled indications. FDA Drug Bulletin, April 1982 [entire issue] Use of drugs for unapproved indications: your legal responsibility. FDA Drug Bulletin, October 1972 [entire issue]

2

Диагностика и классификация

С конца 1970-х годов в психиатрии уделяли пристальное внимание точной диагностике и классификации, что подтверждается публикацией в 1980 г. прогрессивной классификации DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). В отличие от более ранних редакций, в DSM-III были приведены подробные критерии диагностики и описательные диагнозы. В последующих редакциях, включая DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987), DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) (версия с пересмотренным текстом, DSM-IV-TR, была опубликована в 2000 г.; American Psychiatric Association, 2000) и последнее издание – DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), усовершенствовали диагностические критерии. В них были внесены изменения главным образом на основании новых эмпирических данных и результатов исследований в этой области. Со временем значительный интерес к наиболее тяжелым заболеваниям был стимулирован достижениями в изучении природы различных психических заболеваний и в их лечении, и установление точного диагноза стало более важным. Например, эффект карбоната лития у многих пациентов с биполярным (маниакально-депрессивным) расстройством дал основание для уточнения дифференциации между маниакально-депрессивным психозом и шизофренией, что привело у многих пациентов к изменению диагноза и смене лечения. Однако повышение точности диагностики не всегда приводит к очевидному усилению эффективности лечения.

Подход к психофармакологическому лечению часто основан на попытке соотнести определенные препараты или сочетания препаратов с определенным заболеванием. Несмотря на то что этот подход представляется идеальным, он эффективен приблизительно у 60% пациентов, поскольку:

- У многих пациентов расстройство нелегко отнести к одному определенному синдрому.

- У многих пациентов имеются сопутствующие заболевания.
- Некоторые пациенты с, казалось бы, классическими формами заболеваний не отвечают на традиционные препараты.
- Различные препараты (например, антиконвульсанты) со временем обнаруживают более широкий спектр активности, который выходит за рамки, подразумеваемые названием класса препаратов. (После первых сообщений об успешном применении при БАР антиконвульсанты не были одобрены для лечения данного заболевания. Впоследствии положительные результаты контролируемых клинических исследований стали основанием для того, что FDA одобрило вальпроат, ламотриджин, карбамазепин и окскарбамазепин для лечения БАР.) В настоящее время, за исключением клозапина, для лечения острой мании разрешены антипсихотики второго поколения, при этом некоторые из этих препаратов (в частности, оланзапин, арипипразол и кветиапин) можно назначать в качестве средства поддерживающей терапии при биполярном расстройстве.

Таким образом, в течение многих лет врачи были вынуждены сочетать «идеальную» парадигму с более гибким подходом и, в частности, пытаться подобрать лечение для различных кластеров симптомов, а не для общего синдрома. Тем не менее опасность такого подхода состоит в том, что он в своем крайнем выражении может привести к излишне инновационному лечению или неоправданной полипрагмазии. Очевидно, что врач должен стараться выработать общую стратегию для соотнесения широкого спектра препаратов и определенного диагноза или симптомов. Лучше сделать это следующим образом:

1. Убедитесь в том, что пациент соответствует симптоматическим критериям расстройства (например, большой депрессии с меланхолией или без нее);
2. Определите класс препаратов (например, ТЦА или СИОЗС) или лечение, которое считается эффективным при данном расстройстве; *и* Назначьте классический представитель данного класса препаратов (например, имипрамин или циталопрам); за этим может последовать смена терапии на менее традиционные препараты или их сочетание, если исходное лечение не дало эффекта.

Это общий подход; тем не менее врач должен понимать, что диагностические классификации имеют неизбежные ограничения, которые могут делать диагноз неинформативным. Например, многие пациенты, у которых диагностирована большая депрессия по DSM-III, не отвечают на антидепрессанты, и часто им требуется определенная форма психотерапии (например, межличностная психотерапия или когнитивная терапия). Отчасти это связано с ограниченным числом симптомов и их типов, необходимых, чтобы расстройство было диагностировано как большая депрессия. На самом деле, несмотря на то что большая депрессия обычно ошибочно считается признаком эндогенного типа депрессивного расстройства, с исторической и практической точки зрения, эндогенная депрессия, которая классически отвечает на ТЦА, – только подтип большой депрес-

сии. Критерии DSM-III-R и DSM-IV (а также DSM-IV-TR) для большой депрессии более узкие, чем они были в DSM-III, – изменение, которое в какой-то мере устраняет эту проблему.

Отсутствие эффекта от препарата может быть связано также с тем, что у пациента имеются специфические симптомы, которые плохо поддаются коррекции, например тревога, являющаяся предиктором слабого ответа на медикаментозную терапию (Fava M. et al., 2008). В таком случае необходимо придерживаться альтернативной стратегии, например назначения комбинированной терапии антидепрессантами и анксиолитиками.

В DSM-5 в дополнение к диагностическим категориям введены размерности и меры для их количественной оценки (dimensional measures), например тревоги и депрессии, призванные более корректно описывать психические расстройства. Насколько это целесообразно при напряженном графике работы и дефиците времени практического врача, пока сказать трудно.

Несмотря на то что исчерпывающее обсуждение вопросов психиатрической классификации выходит за рамки данного руководства, полезно рассмотреть действующую в настоящее время систему DSM-5 и частоту основных заболеваний у взрослых, а также указать, какие классы психофармакологических препаратов считаются наиболее эффективными при каждом из расстройств. Данные о распространенности заболеваний в этой главе в основном взяты из сообщений об исследованиях Epidemiologic Catchment Area (ECA) и National Comorbidity Survey (NCS).

Общая структура DSM-5

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM) было переделано таким образом, что в DSM-5 разделы расположены более формально; отчасти это сделано, чтобы учесть общность признаков (табл. 2–1). Например, первый раздел включает нарушения психического развития (в частности, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью [СДВГ]), и сразу за ними следуют психотические расстройства (например, шизофрения). После психотических расстройств идут биполярные и связанные с ними расстройства, имеющие общие симптомы с шизофренией, а далее помещены депрессивные расстройства, с учетом общности некоторых симптомов с эпизодом большой депрессии. Раздел «Тревожные расстройства», приведенный в DSM-IV, расчленен и выделены два самостоятельных раздела: «Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства» и «Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами». В структуре главы имеются помимо прочего разделы по расстройствам ритма «сон–бодрствование» и нейрокогнитивным расстройствам (см. табл. 2–1).

Несмотря на то что в DSM-5 нет коренных отличий от DSM-IV, следует отметить ряд изменений, касающихся медикаментозной терапии. Одно из этих изменений состоит в том, что заболевания у детей, распределены по 22 другим диагностическим категориям. Например, новая детская нозо-

Таблица 2–1. Психические расстройства (DSM-5, раздел II)

Расстройства психического развития
Расстройства шизофренического спектра и другие психотические состояния
Биполярные и связанные с ними расстройства
Депрессивные расстройства
Тревожные расстройства
Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства
Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами
Диссоциативные расстройства
Психические расстройства с преобладанием соматических симптомов и родственные им состояния
Расстройства пищевого поведения
Расстройства выделительных функций
Расстройство ритма «сон–бодрствование»
Сексуальные расстройства
Гендерная дисфория
Агрессивные состояния, импульсивные и поведенческие расстройства
Злоупотребление психоактивными веществами и аддиктивные расстройства
Нейрокогнитивные расстройства
Личностные расстройства
Парафилии
Другие психические расстройства
Двигательные расстройства, связанные с приемом препаратов и другие побочные эффекты препаратов
Прочие состояния, которые могут быть центром клинического внимания

логическая единица *деструктивное расстройство дизрегуляции настроения* включена в главу о депрессии. Сепарационная тревога (страх потерять мать или заменяющего ее человека) включена в раздел «Тревожные расстройства». Важно также, что некоторые расстройства, которые относились к детским, например СДВГ, в соответствии с современной концепцией рассматриваются как расстройства, которые могут наблюдаться и у взрослых. Часто в этом случае вводится критерий, характеризующий вероятность симптомов в зависимости от периода развития человека (например, сепарационная тревога у детей младшего возраста), что позволяет избежать расстройства нормального поведения.

Расстройства психического развития

Аутистические расстройства собраны в рубрике *Расстройства аутистического спектра*. Этот диагноз подчеркивает как дефицит социальной коммуни-

кации, так и поведенческие расстройства. Распространенность аутистических расстройств составляет примерно 1%. Медикаментозная терапия при этих расстройствах в целом не показана, но FDA одобрила рисперидон для коррекции наблюдаемого при них возбуждения; часто применяется и ряд других препаратов по поводу иных проявлений аутистических расстройств, хотя такое применение выходит за рамки показаний, отмеченных в инструкции к этим препаратам. Кроме того, в настоящее время проводятся клинические испытания целого ряда препаратов, которые могут оказаться эффективными для коррекции других симптомов аутистических расстройств (например, окситоцин, назначаемый интраназально, для поддержания социальных связей). Синдром дефицита внимания/гиперактивности также приводится в разделе «Расстройства психического развития». Распространенность этого синдрома среди детей составляет примерно 5%, среди взрослых – 2,5% (American Psychiatric Association, 2013). Пациентов с типичным СДВГ лечат метилфенидатом (группа амфетаминов) или атомоксетином (Michelson D. et al., 2001).

Расстройства шизофренического спектра и другие психотические состояния

В «Психотические расстройства» были внесены два изменения. Во-первых, в рубрике «Шизофрения» разные подтипы (например, параноидный, дезорганизованный) объединены в один категориальный диагноз. Критерии шизофрении были изменены, что исключает постановку диагноза, если нет классических симптомов психоза, таких как галлюцинации или бред. Таким образом, нарушения мышления без так называемых положительных симптомов уже недостаточно для постановки диагноза.

Заболевание имеет хроническое течение (не менее 6 мес.), часто злокачественное, и пациент обычно испытывает социальную изоляцию и отвержение общества. По результатам исследования ЕСА распространенность шизофренических расстройств в течение 6 мес. и в течение всей жизни составила 0,8 и 1,3% соответственно, хотя в DSM-5 риск заболевания шизофренией в течение жизни составляет 0,3–0,7%.

Основу лечения составляют антипсихотики второго поколения (например, оланзапин, рисперидон, кветиапин), а также антипсихотики первого поколения: фенотиазины, бутирофеноны и тиоксантены. В терапии острых состояний помимо антипсихотиков второго поколения можно использовать вальпроат. Некоторые исследователи также сообщают об ограниченной эффективности лития. Также показана эффективность ТЦА и СИОЗС в некоторых случаях депрессии с анергией при шизофрении, причем усиление психотических явлений на фоне их применения наблюдается относительно редко.

Ранее считали, что шизоформные расстройства, которые относятся к расстройствам шизофренического спектра и другим психотическим состояниям (табл. 2–2), отличаются от шизофрении только длительностью заболевания, которая составляет от 4 нед. до 6 мес. Шизоформное расстройство наблюдается редко: его распространенность в течение 6 мес. и в течение всей жизни

Таблица 2–2. Расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства (по DSM-5)

Шизотипическое расстройство (расстройство личности)
Бредовые расстройства
Кратковременное психотическое расстройство
Шизоформное расстройство
Шизофрения
Шизоаффективное расстройство
Психотическое расстройство, индуцированное употреблением психоактивных веществ и лекарственных препаратами
Психотическое расстройство, вызванное другими патологическими состояниями
Кататония, ассоциированная с другим психическим заболеванием (определитель кодов [спецификатор] – кататония)
Кататония, обусловленная другим заболеванием
Неуточненная кататония
Другие расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства
Неуточненные расстройства шизофренического спектра и другие неуточненные психотические расстройства

составляет примерно 0,1%. Острые состояния в основном лечатся антипсихотиками. Термин «шизоаффективное расстройство» используют для диагностики у пациентов с хроническими симптомами шизофрении, которые также соответствуют критериям мании, гипомании или депрессии в рамках динамики заболевания. При шизоаффективном расстройстве психотические симптомы не ограничены сопутствующими аффективными эпизодами. Например, это расстройство диагностируется у некоторых пациентов с эпизодическими аффективными расстройствами и значительными нарушениями мышления, свойственными шизофрении. Более того, больным с остаточными явлениями психоза, у которых симптомы аффективного расстройства в значительной степени подверглись обратному развитию, также может быть поставлен этот диагноз. Основное изменение в диагностических критериях заболевания состоит в том, что диагноз разрешается ставить не по одному эпизоду, выявленному при поперечном исследовании, а лишь на основании психотических и аффективных симптомов, выявляемых при длительном наблюдении пациента. Больные с шизоаффективным расстройством часто получают наиболее сложные схемы лечения, при помощи которых пытаются контролировать сочетание аффективных, шизофренических и тревожных симптомов.

Аффективные расстройства

Аффективные расстройства определяются как нарушения настроения. В DSM-III-R эти расстройства делятся на биполярные и рекуррентные

депрессивные расстройства, которые также делятся на определенные типы. Помимо этого, учитывают тяжесть расстройства и степень психосоциальных последствий, а также сезонный ритм. В DSM-IV (а также DSM-IV-TR) эта классификация в основном сохранена (табл. 2–3). Поправки состояли в исключении органических аффективных расстройств и добавлении БАР типа II, понятия атипичной депрессии, аффективного расстройства, связанного со злоупотреблением психотропными веществами, и аффективного расстройства, связанного с соматическим состоянием. В DSM-5 биполярное расстройство рассмотрено отдельно и в перечне психических расстройств находится рядом с депрессивными расстройствами.

Биполярные и связанные с ними расстройства

БАР подразделяют на БАР типа I (смешанное, маниакальное или депрессивное), БАР типа II, циклотимию и БАР без дополнительных уточнений. Чтобы диагностировать биполярное (маниакально-депрессивное) расстройство,

Таблица 2–3. Аффективные расстройства (по DSM-5)

- Биполярные и связанные с ними расстройства
  - БАР типа I
    - На момент обследования или незадолго до этого эпизод мании, гипомании, депрессии или неуточненного расстройства
  - БАР типа II
    - На момент обследования или незадолго до этого гипомании, депрессии
  - Циклотимическое расстройство
  - Биполярные и связанные с ними расстройства, индуцируемые психотропными веществами и препаратами
  - Биполярные и связанные с ними расстройства, обусловленные другой патологией
  - Неуточненные биполярные и связанные с ними расстройства
- Депрессивные расстройства
  - Деструктивное расстройство дизрегуляции настроения
  - Большой депрессивный эпизод
    - Одиночный, рецидивный
    - Тревожный дистресс, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, меланхолическая депрессия, атипичная депрессия, психотическая депрессия с бредом или галлюцинациями, конгруэнтными (соответствующими) или неконгруэнтными (несоответствующими) настроению, кататония, перипартальная и сезонная формы депрессии
  - Персистирующее депрессивное расстройство (дистимия)
  - Предменструальное дисфорическое расстройство
  - Депрессивное расстройство, индуцированное употреблением психоактивных веществ и лекарственных препаратов
  - Депрессивное расстройство, связанное с другой патологией препаратов
  - Другое уточненное депрессивное расстройство
  - Неуточненное депрессивное расстройство

состояние пациента должно соответствовать критериям гипомании или мании либо в анамнезе должен выявляться один из этих синдромов. Текущий эпизод классифицируется как маниакальный, депрессивный или смешанный аффективный.

Основные критерии мании, приведенные в DSM-5, во многом идентичны критериям, указанным в DSM-IV, и включают очерченный период постоянно повышенного или раздражительного настроения, которое причиняет вред или приводит к госпитализации. Для диагноза необходимо по крайней мере 3 из 7 симптомов (если наблюдается только раздражительность, то 4 симптома): повышение целенаправленной активности, говорливость, скачка идей, повышенная самооценка, сниженная потребность в сне, отвлекаемость и стремление к рискованной деятельности (например, кутежам, опасному вождению). Как и по DSM-III, в настоящих критериях указано, что симптомы должны сохраняться не менее 7 дней или в течение любого периода, если требуется госпитализация. Тем не менее если симптомы длятся менее 7 дней и более 4 дней и при этом не нарушают деятельности и не требуют госпитализации, эпизод отвечает критериям гипомании, и диагностируется БАР типа II. Любой эпизод в анамнезе, который соответствовал критериям мании, требует постановки диагноза БАР типа I, даже если текущий эпизод гипоманиакальный. Одно изменение, которое появилось в DSM-5, касающееся БАР, состоит в том, что категорию «БАР типа I» и «смешанный эпизод» заменяет спецификатор «со смешанными чертами». Распространенность мании в течение 6 мес. и в течение всей жизни в общей популяции составляет приблизительно 0,5 и 0,8% соответственно по данным ECA, и несколько больше по данным NCS. Совокупная заболеваемость БАР типов I и II составляет примерно 1,5%. В DSM-5 заболеваемость (число случаев заболевания за 12 мес.) БАР типа I составляет 0,6%, БАР типа II – 0,8%.

Классический психофармакологический подход для общей стабилизации настроения при подобных расстройствах включает назначение карбоната лития или цитрата лития. Карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевая кислота, некоторые бензодиазепины и атипичные антипсихотики также проявляют нормотимический эффект, наиболее выраженный при острой мании (см. гл. 5 «Нормотимики»). Лечение острой гипомании или мании включает нормотимики, упомянутые выше, а также антипсихотики и седативные снотворные. Лечение биполярной депрессии часто требует сочетания лития или вальпроата с препаратами, применяемыми при большой депрессии (см. «Депрессивные расстройства» в данной главе). Для лечения биполярной депрессии одобрено три препарата: комбинация оланзапина и флуоксетина, кветиапин и луразидон. Разрешено применение ламотриджина для профилактики депрессивных эпизодов. Ранее смешанные аффективные эпизоды считались более чувствительными к антиконвульсантам, чем к литию, однако в настоящее время это не столь очевидно.

Значительные усилия в направлении более широкого понимания биполярного маниакального расстройства, несомненно, привели к тому, что большее количество пациентов стали получать нормотимики. Потенциальная польза

такого расширения диагноза для многих пациентов должна соразмеряться с тенденцией гипердиагностики данного расстройства для назначения лития или другого тимолептического лечения. Нередко врачи наблюдают пациентов с хроническим расстройством, которое ранее определялось как шизофрения, но было заново диагностировано как биполярное маниакально-депрессивное или шизоаффективное. Сходным образом, аффективную нестабильность и импульсивность пациентов с пограничным расстройством личности иногда ошибочно трактуют как БАР типа II. К сожалению, многие подобные пациенты не отвечают на терапию нормотимиками, и это указывает на неизбежные ограничения для чрезмерного расширения этой диагностической категории.

Циклотимия протекает более длительно и менее тяжело, чем БАР. Чтобы соответствовать критериям этого расстройства, требуется по меньшей мере 2-летнее течение повторяющихся эпизодов легких аффективных циклов. На фоне циклотимии может развиться БАР типа I или II. Многие исследователи сообщают, что карбонат лития эффективен в некоторых случаях циклотимии.

Депрессивные расстройства

Критерии большого депрессивного эпизода в DSM-5 по существу не изменились по сравнению с DSM-IV. По определению большой депрессивный эпизод – это монополярное расстройство, если в анамнезе нет гипоманий или маний (т.е. БАР). Распространенность в течение 6 мес. и в течение всей жизни для большого депрессивного эпизода по ЕСА – 3 и 6% соответственно, и женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Распространенность в течение года и в течение всей жизни большой депрессии по данным NCS значительно выше: 10,3 и 17,1% соответственно.

Критерии большого депрессивного эпизода включают различные симптомы, в том числе нарушение аппетита, сна, психомоторную заторможенность или ажитацию, суицидальные явления, снижение интереса к жизни и чувство вины. Очевидно, что некоторые из этих симптомов используются исследователями в Европе и Америке для описания эндогенной депрессии. Критерии DSM-III-R требовали только 4 симптомов для диагноза большого депрессивного эпизода; в DSM-IV (и DSM-IV-TR) обязательно наличие 5 симптомов. Тем не менее в обеих системах для соответствия критериям требуется длительность расстройства только 2 нед. Большая депрессия отвечает на антидепрессанты разных классов, в том числе ТЦА, СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), ИМАО и другие препараты.

Один из подтипов большой депрессии – *меланхолическая* – более близок к эндогенной депрессии. В DSM-IV и DSM-5 критерии этого подтипа отличаются от таковых в DSM-III и DSM-III-R. Этот диагноз предполагает ангедонию, или утрату удовольствия от любимых занятий. Кроме этого, требуется наличие 3 из следующих 6 симптомов: суточные колебания состояния, выраженная психомоторная заторможенность или ажитация, ранние утрен-

ние пробуждения, значительное снижение аппетита или потеря массы тела, чрезмерное или неадекватное чувство вины и выраженная подавленность настроения. Биологические нарушения, например гиперадренокортицизм или отрицательный тест на подавление дексаметазона, считаются более типичными для большой депрессии с меланхолией, чем для менее тяжелых форм депрессивных расстройств, но эти признаки не включены в настоящие критерии. До настоящего времени неясно, полностью ли депрессия с меланхолическими чертами соответствует эндогенной депрессии. Критерии предполагают малую длительность расстройства, как при большой депрессии, но из действующих критериев исключен использовавшийся в прошлой версии пункт о хорошем эффекте биологической терапии в анамнезе. Меланхолическая депрессия отвечает на все антидепрессанты, хотя до сих пор продолжаются оживленные споры о том, уступают ли СИОЗС по эффективности ТЦА или ИОЗСН при меланхолии. Надеемся, что дальнейшие исследования позволят разработать лучшее феноменологическое описание этого расстройства.

DSM-IV и DSM-5 включают категорию, которая давно рассматривается в психиатрической литературе как подтип большой депрессии, – атипичную депрессию. Это расстройство, в отличие от меланхолии, характеризуется значительной реактивностью настроения в ответ на приносящие удовольствие стимулы, что сочетается по крайней мере с 2 из 4 других симптомов: значимое повышение массы тела или аппетита, повышенная потребность в сне, чувствительность к межперсональному отвержению и тяжесть в конечностях. Этот подтип депрессии, видимо, меньше реагирует на ТЦА, но больше – на ИМАО и, возможно, на СИОЗС.

Другая категория, которая включена в DSM-IV и оставлена в DSM-5, – послеродовая депрессия. Женщины более подвержены различным расстройствам настроения, в том числе депрессии и мании в послеродовом периоде. Эту новую категорию можно использовать, если аффективные симптомы начинаются в первые 4 недели после родов.

DSM-IV (и DSM-IV-TR) также включает смешанное тревожно-депрессивное расстройство, указанное в Приложении в виде набора критериев, приведенных для дальнейшего изучения. В DSM-5 были проведены клинические испытания для синдрома, который включал два или три критерия большого депрессивного эпизода и генерализованного тревожного расстройства, но эти критерии оказались ненадежными, и синдром не был включен в DSM-5. В DSM-5 нет отдельного синдрома, который удовлетворял бы всем критериям обоих расстройств. В DSM-5 для оценки тревоги пользуются измерительными шкалами, что помогает идентифицировать больных с выраженным тревожным расстройством, которые часто менее податливы монотерапии антидепрессантами. Можно считать, что у пациента депрессивное расстройство со смешанными чертами (т.е. манией или гипоманией), и одновременно рассматривать это расстройство как биполярное.

Одно изменение, касающееся большого депрессивного эпизода, состоит в изъятии из DSM-5 критериев необходимости исключения тяжелой утра-

ты. Это изменение связано с большим объемом данных, показывающих, что длительные и тяжелые симптомы депрессии при тяжелой утрате могут наблюдаться и без утраты (Zisook S. et al., 2012). Критерии этого расстройства предусматривают постоянное или рекуррентное дисфорическое настроение в течение как минимум 1 мес., а симптомы расстройства включают тревогу, раздражительность, слабость, нарушения сна и трудности концентрации. По некоторым данным, при этом состоянии могут быть эффективны СИОЗС и другие антидепрессанты. Согласно последним исследованиям, это относительно редкое расстройство.

И наконец, крайне важный и обычно тяжело протекающий подтип большого депрессивного эпизода – большой депрессивный эпизод с психотическими симптомами, который по определению включает бредовое мышление с чувством вины или нигилистическим бредом, галлюцинациями и даже невозможностью коммуникации. Этот подтип составляет 15–19% всех случаев большой депрессии. В DSM-IV депрессию по признаку тяжести классифицируют как тяжелую с психотическими чертами. В DSM-5 психоз имеет свою оценку по степени тяжести. Это изменение внесено в связи с тем, что, как показал ряд исследований, тяжесть депрессии не зависит от психоза (Keller J. et al., 2007; Maj M. et al., 2008; Ohayon M.M., Schatzberg A.F., 2003). Обычно при депрессии с психотическими чертами пациенты значительно хуже отвечают на монотерапию антидепрессантами. Чаще всего требуется дополнительная антипсихотическая или электросудорожная терапия. По некоторым данным, при лечении этого расстройства могут быть эффективны антагонисты глюкокортикоидов (DeBattista C. et al., 2006; Flores B.H. et al., 2006). (У авторов настоящего издания имеется конфликт интересов с компанией, которая разрабатывает препараты антагонистов глюкокортикоидов для лечения депрессивного эпизода с психотическими симптомами.)

В предыдущих изданиях DSM дистимия определялась как более затяжное состояние, и по определению его симптомы были недостаточно тяжелы, чтобы соответствовать критериям большой депрессии. В DSM-5 дистимию объединили с хроническим большим депрессивным расстройством (т.е. расстройством, которое длится не менее 2 лет) в персистирующее (постоянное) депрессивное расстройство (дистимию). В DSM-III критерии дистимии были слишком широкими и некоторые симптомы (например, тревога, раздражительность и навязчивости) не были специфичными для депрессии. Современные критерии требуют наличия двух из следующих шести депрессивных симптомов: расстройства аппетита, расстройства сна, слабость, низкая самооценка, трудности концентрации или нерешительность и чувство безнадежности. Из DSM-IV исключено различие между первичной и вторичной дистимией, поскольку обоснованность такой дифференциации не доказана. Распространенность дистимии в течение жизни – приблизительно 3% по данным ECA и 6,4% по данным NCS. При этом расстройстве эффективны СИОЗС. В старых источниках показано, что при дистимии ИМАО эффективнее ТЦА. Данные об эффективности антидепрессантов при дистимии ранее были отрывочны, однако исследования СИОЗС прояснили этот вопрос.

В связи с все более частой диагностикой биполярного расстройства у детей и связанным с этим широким применением атипичных антипсихотиков в DSM-5 добавлено «Деструктивное расстройство дизрегуляции настроения». Это расстройство характеризует неадекватные ситуации вспышки гнева, выражаемые вербально или поведением. Его часто дифференцируют с вызывающим оппозиционным поведением. Раньше у детей с неадекватными вспышками гнева часто диагностировали биполярное расстройство.

Под предменструальным дисфорическим расстройством понимают синдром в виде выраженной эмоциональной неустойчивости, раздражительности, подавленного настроения, тревоги и т.д., которые появляются в последнюю неделю менструального цикла перед началом следующей менструации. В DSM-5 частота этого синдрома составляет 1,8–5,8% случаев в год. В типичных ситуациях этот синдром лечат при помощи СИОЗС.

И наконец, DSM-5 позволяет использовать измерительные критерии, например тревожные и депрессивные симптомы, при оценке расстройства. Помимо депрессивного расстройства имеется много других спецификаторов, которые можно использовать для описания расстройства у пациента (например, «с тревожным расстройством», «со смешанными чертами», «с признаками меланхолии»).

Тревожные расстройства

Классификация тревожных расстройств в последних изданиях DSM претерпела изменения. Классификация тревожных расстройств в DSM-III значительно отличается от предыдущей в DSM-II (American Psychiatric Association, 1968). В более поздних редакциях и пересмотрах этот подход получил дальнейшее развитие. В DSM-III патологическая тревога разделяется на две основные категории: фобии и тревожные состояния. С тех пор были выявлены значительные различия между тревожными состояниями и фобиями. В DSM-IV (и DSM-IV-TR) тревожные расстройства были разделены на 12 подтипов, включая паническое расстройство (с агорафобией или без нее), специфические фобии (ранее обозначались как простые фобии, например, страх высоты или змей), агорафобию (страх находиться в местах, из которых трудно уйти), генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и тревожное расстройство, вызванное общим соматическим состоянием или психотропными веществами. Кроме того, в DSM-IV (и DSM-IV-TR) к тревожным расстройствам относится посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и новый связанный с ним диагноз – острое стрессовое расстройство. Эта диагностическая категория добавлена для квалификации реакции на психическую травму, которая развивается в течение 1 мес. после стресса и продолжается от 2 дней до 4 нед.

Несмотря на значительный прогресс в классификации тревоги, который нашел отражение в предыдущих редакциях и пересмотрах DSM, дискуссии по этому вопросу не прекратились. Это особенно заметно при разделении расстройств, включенных в агорафобию, агорафобию с паническими атака-

ми, паническое расстройство, социофобию и ГТР; связано ли ПТСР с этими расстройствами, и если да, то как; и соответствует ли им ОКР.

В DSM-5 в тревожные расстройства включены сепарационная тревога, селективный мутизм, специфические фобии, социальное тревожное расстройство (социофобия), паническое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство; тревожное расстройство, индуцированное применением психоактивных веществ или лекарственных препаратов; тревожное расстройство, вызванное другими патологическими состояниями; другие уточненные тревожные расстройства и неуточненное тревожное расстройство (табл. 2–4). ОКР перенесено из тревожных расстройств в новую диагностическую категорию – в обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства, в то время как ПТСР теперь включен в расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами. В DSM-5 тесная связь между указанными расстройствами нашла отражение в группировании этих глав вместе.

Специфические фобии включают изолированные страхи и избегание определенных стимулов к появлению страха (например, высоты, животных, закрытых пространств). Боязнь животных встречается почти исключительно у женщин и обычно начинается в детстве. Распространенность простых фобий в течение 6 мес. и в течение всей жизни крайне высока: приблизительно 8 и 13% соответственно, согласно исследованиям ECA и NCS. В DSM-5 заболеваемость ими составляет 7–9%. Эти состояния обычно лечатся поведенческими методами.

Социофобии включают интенсивный, чрезмерный страх и избегание межличностных взаимодействий, посещений общественных туалетов и других действий. Они наблюдаются у лиц обоего пола и начинаются в позднем подростковом возрасте и ранней юности. Социофобия в подростковом возрасте может быть продромом большой депрессии у взрослых. При этих расстройствах эффективны ИМАО, СИОЗС и ИОЗСН. В DSM-5 распространенность социофобии оценивается в 7%.

Таблица 2–4. Тревожные расстройства (по DSM-5)

Сепарационная тревога
Селективный мутизм
Специфические фобии
Социальное тревожное расстройство (социофобия)
Паническое расстройство
Агорафобия
ГТР
Тревожное расстройство, индуцированное употреблением психоактивных веществ и лекарственных препаратов
Тревожное расстройство, вызванное другими патологическими состояниями
Другие уточненные тревожные расстройства
Неуточненное тревожное расстройство
Тревожное расстройство без дополнительных уточнений

Агорафобия – страх находиться в местах, откуда трудно уйти, или состояние, когда пребывание в общественных местах (например, в супермаркете или на рынке) вызывает смущение, – привлекла значительное внимание в 1980-х годах, что в основном отражено в множестве психофармакологических и психотерапевтических исследований, посвященных агорафобии с паническими атаками по критериям DSM-III. Как указано, паническое расстройство может сопровождаться или не сопровождаться агорафобией. При отсутствии отчетливых панических атак диагностируют агорафобию без панических атак. Пациенты с такой клиникой могут испытывать парциальные панические атаки (*атаки с ограниченными симптомами*). Некоторые исследователи утверждают, что агорафобия не развивается без значимых панических атак с ограниченными или развернутыми симптомами, тем не менее анализ исследования ECA показал, что агорафобия без отчетливых панических атак значительно более распространена, чем считалось. Агорафобия значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и средний возраст ее начала – 25–30 лет. Распространенность агорафобии в течение жизни – приблизительно 4%. В DSM-5 заболеваемость ею составляет 1,7%. Это расстройство может быть инвалидизирующим, поскольку пациенты могут значительно ограничивать свою повседневную деятельность. Фобические компоненты можно корректировать поведенческой терапией или психотерапией. При острых состояниях возможно симптоматическое улучшение с помощью бензодиазепинов.

Критерии панического расстройства в DSM-IV (и DSM-IV-TR) были несколько шире, чем в DSM-III-R. Паническое расстройство характеризуется рекуррентными неожиданными приступами паники – острой, практически непреодолимой тревоги, за которыми следует стойкий (в течение как минимум 1 мес.) страх повторения атаки. (Этот критерий отличается от критерия DSM-III-R, который требовал 4 панических атак в течение 4 нед.) Паническая атака характеризуется по крайней мере 4 из 13 симптомов, в том числе одышкой, дискомфортом в грудной клетке, сердцебиением, головокружением, чувством страха, приливами холода и жара, потливостью и слабостью. Если симптомы связаны с агорафобией, диагностируют панические атаки с агорафобией. По данным исследований ECA распространенность панического расстройства в течение 6 мес. и в течение всей жизни составляет приблизительно 0,8 и 1,1% соответственно, тогда как по данным NCS распространенность в течение жизни равна 3,5%. В DSM-5 заболеваемость ею равна 2–3%. У женщин панические атаки встречаются приблизительно в два раза чаще, чем у мужчин. Поскольку панические атаки могут возникать при различных расстройствах, в DSM-5 был добавлен хорошо структурированный спецификатор панических атак.

Паническое расстройство с агорафобией или без нее может отвечать на многие препараты, в том числе ТЦА, ИМАО, СИОЗС, ИОЗСН, ребоксетин (недоступен в США), алпразолам и клоназепам. По некоторым данным, при агорафобии эти препараты так же эффективны даже в отсутствие панических атак.

Критерии ГТР в DSM-5 аналогичны критериям в DSM-IV. По критериям DSM-III, ГТР характеризуется постоянной тревогой в течение по крайней мере 1 мес. В последних редакциях и пересмотрах DSM отражена длительность хронического течения ГТР – не менее 6 мес. В DSM-IV упрощен список из 18 симптомов в DSM-III-R путем их объединения в 6 групп: утомление, двигательное напряжение (дрожь, напряжение, тремор), раздражительность, трудности концентрации, нарушение сна (обычно ранняя бессонница) и неусидчивость. В DSM-IV значительно ограничено использование этого диагноза, поскольку при одной панической атаке после симптомов ГТР диагностируется паническое расстройство. По данным более ранних исследований, распространенность ГТР составляет 2–6%. Согласно исследованиям NCS и ECA, распространенность ГТР по критериям DSM-III-R в течение 1 года составляет 3%, а распространенность в течение жизни оценивается в 5%. В DSM-5 заболеваемость ГТР равна 2,9%.

При ГТР могут быть эффективны препараты различных классов, в том числе бензодиазепины, буспирон и антигистаминные препараты. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев назначают бензодиазепины. ТЦА и тразодон также эффективны при этих состояниях. Другие антидепрессанты, в том числе СИОЗС и венлафаксин, также показали свою эффективность при ГТР, и в настоящее время они одобрены FDA по данным показаниям. Эффективность прегабалина была доказана в нескольких исследованиях, проведенных методом двойного слепого контроля, однако в официальных показаниях к применению прегабалина, утвержденных FDA, эти результаты не нашли отражение.

Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства

В DSM-5 в категории компульсивных расстройств рассмотрены ОКР; дисморфическое расстройство; расстройство, связанное с накопительством; трихотилломания (навязчивое выдергивание волос); обсессивно-компульсивное и связанное с ним расстройство, индуцированное употреблением психоактивных веществ или лекарственных препаратов; обсессивно-компульсивные и родственные им расстройства, связанные с другим заболеванием; другие уточненные обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства; другие неуточненные обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства (табл. 2–5).

ОКР характеризуется обсессиями и компульсиями, которые вызывают значимый дискомфорт. В DSM-IV (и DSM-IV-TR) предпринята попытка разделить обсессии и компульсии. По критериям DSM-III, навязчивый счет относится и к обсессиям, и к компульсиям, тем не менее в DSM-IV обсессия – это идея, мысль или побуждение, которое воспринимается как чуждое или нелепое и вызывает тревогу. Напротив, компульсия – повторяющееся действие или представляемый образ, который служит для избегания или облегчения тревоги. Таким образом, по DSM-IV (и DSM-IV-TR), навязчивый счет – ком-

Таблица 2–5. Обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства (по DSM-5)

ОКР
Дисморфическое расстройство
Расстройство, связанное с накопительством
Трихотилломания (навязчивое выдергивание волос)
Дерматилломания
ОКР, индуцированное употреблением психоактивных веществ или лекарственных препаратов
Обсессивно-компульсивные и родственные им расстройства, связанные с другим заболеванием
Другие уточненные обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства
Другие неуточненные обсессивно-компульсивные и связанные с ними расстройства
Другие уточненные тревожные расстройства
Неуточненное тревожное расстройство
Тревожное расстройство без дополнительных уточнений

пульсия, хотя это не действие, а повторяющаяся мысль. В Европе ОКР чаще относят к аффективным расстройствам, а не к тревожным. Расстройство чаще встречается у женщин, чем у мужчин. По данным исследования ECA, распространенность в течение 6 мес. и в течение всей жизни составляет 1,5 и 2,5% соответственно. В DSM-5 заболеваемость ОКР составляет 1,2%. Часто пациенты с выраженными обсессивно-компульсивными симптомами при более внимательном обследовании обнаруживают наличие критериев большой депрессии. Во многих исследованиях показано, что эффективен кломипрамин (ТЦА с выраженной способностью блокировать обратный захват серотонина), который одобрен FDA при таких состояниях. Показано, что СИОЗС также эффективны при ОКР, в связи с чем флуоксетин, флувоксамин, сертралин и пароксетин также получили одобрение FDA для лечения ОКР. В нескольких исследованиях обнаружено, что другие ТЦА и ИМАО значительно менее эффективны.

Такие расстройства, как трихотилломания, клептомания и дисморфофобия, по-видимому, тесно связаны с ОКР. Трихотилломания проявляется выдергиванием волос. Выдергивание волос имеет компульсивный характер, т.е. эгодистонно, но снижает напряжение. Сходным образом, клептомания проявляется компульсивными кражами без цели обогащения. Дисморфическое расстройство тела включает в себя как обсессии, так и компульсивное поведение, и частота его по DSM-5 составляет 2,4%. Тем не менее трихотилломания и клептомания в DSM-IV (и DSM-IV-TR) относятся к расстройствам импульсивности и контроля, а не к тревожным расстройствам или вариантам ОКР. Дисморфофобию относят к соматоформным расстройствам. В DSM-5 трихотилломания и дисморфическое расстройство включены в ОКР, а клептомания оставлена в расстройствах, связанных с нарушением импульсивного

контроля и поведения. Интересно, что СИОЗС очень эффективны при лечении большинства пациентов с трихотилломанией и только некоторых – с клептоманией и дисморфофобией.

Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами

Данная диагностическая категория включает реактивное расстройство привязанности, расстройство расторможенной социальной активности, ПТСР, острое стрессовое расстройство, расстройство адаптации, другие уточненные расстройства, связанные с психической травмой и стрессом, и неуточненное расстройство, связанное с психической травмой и стрессом (табл. 2–6).

ПТСР привлекло пристальное внимание после вьетнамской войны, интерес к нему сохраняется и в связи с войнами последних лет, а также бытовыми травмами, привлекающими к себе значительное внимание. Расстройство связано с очевидным стрессом, который вызвал бы выраженную реакцию у большинства людей. Перенесенная травма повторно переживается в снах или внезапном ощущении, что событие происходит вновь. Часто пациенты слабо реагируют на происходящее или не проявляют интереса к окружающему. Для пациентов типичны старт-реакции, нарушения памяти и внимания, расстройства сна, чувство вины за то, что они выжили, избегание стимулов, напоминающих стрессовое событие или провоцирующих симптомы расстройства. Одно из важных различий между DSM-IV и DSM-5 состоит в том, что эмоциональная реакция на травмирующее событие (например, чувство страха или беспомощности) уже не включена в критерии А. Эти симптомы не встречались ни у мужчин, ни у женщин. Несмотря на то что интерес к ПТСР появился после вьетнамской войны, сходные расстройства, например травматический военный невроз пилотов во время Второй мировой войны, давно описаны в литературе. В DSM-5 частота этого расстройства выше, чем в DSM предыдущих изданий; вероятность такого расстройства на протяжении жизни составляет 8,7%, а за 12 мес. регистрируется 3,5% случаев. В мирных условиях ПТСР чаще всего развивается после изнасилований, нападений и автомобильных аварий.

Таблица 2–6. Расстройства, связанные с психическими травмами и стрессами (по DSM-5)

Реактивное расстройство привязанности
Расстройство расторможенной социальной активности
ПТСР
Острое стрессовое расстройство
Расстройство адаптации
Другие уточненные расстройства, связанные с психической травмой и стрессом
Неуточненное расстройство, связанное с психической травмой и стрессом

Психофармакологическое лечение ПТСР много лет было недостаточно изучено. В ряде ранних исследований показано, что фенелзин (ИМАО) и имипрамин могут редуцировать специфические симптомы, но имеют ограниченный общий эффект. Сходным образом, показано, что карбамазепин в некоторой степени уменьшает повторное переживание травматичного события, которым проявляется расстройство. Препараты, действующие на рецепторы адреналина, например пропранолол и клонидин, используют для уменьшения вегетативного перевозбуждения при ПТСР. Один такой препарат – празозин – оказался эффективным при ночных кошмарах, а также при других симптомах у ветеранов с ПТСР (Raskind M.A. et al., 2013). СИОЗС пароксетин и сертралин эффективны при ПТСР, и они одобрены FDA по этим показаниям. Другие СИОЗС и ИОЗСН, вероятно, также эффективны.

В DSM-IV (и DSM-IV-TR) включен новый диагноз – *острое стрессовое расстройство*. Этот термин описывает острую реакцию на травмирующее событие непосредственно после него. Расстройство характеризуется такой же травмой, которая может вызвать ПТСР, но диагноз основан на симптомах, которые наблюдаются в течение 1 мес. после стресса. Для данного диагноза необходимо 3 из 5 симптомов: притупленность эмоций, дереализация, деперсонализация, амнезия и пребывание в оцепенении. Предполагается, что острое стрессовое расстройство является предиктором развития затяжного расстройства, подобного ПТСР. В настоящее время нет надежных исследований фармакологического лечения острого стрессового расстройства. Тем не менее предполагается, что противотревожные препараты, например бензодиазепины, могут быть эффективны в терапии этого расстройства.

Психические расстройства с преобладанием соматических симптомов и родственные им расстройства

Новой диагностической категорией в DSM-5 являются «Психические расстройства с преобладанием соматических симптомов и родственные им состояния». К ним относятся расстройство с соматическими симптомами; патофобии (патологический страх заболеть); конверсионное расстройство (функциональное расстройство с неврологическими симптомами); психические факторы (психические заболевания, синдромы, особенности личности, отклонения в поведении, стресс), вызывающие другие заболевания или усугубляющие их течение; симулятивное расстройство; другие уточненные и неуточненные психические расстройства с преобладанием соматических симптомов и родственные им расстройства.

Соматоформные расстройства представляют собой класс заболеваний, которые протекают с соматическими жалобами, не имеющими объективного медицинского субстрата. В эту группу входит 5 основных заболеваний: соматизированное расстройство, конверсионное расстройство, болевое расстройство, ипохондрия и дисморфофобия. Распространенность этой группы рас-

стройств, по данным ECA (Epidemiologic Catchment Area – полирегиональная эпидемиологическая служба в США, созданная в рамках президентской программы по изучению распространенности и заболеваемости психическими заболеваниями), приведенным в DSM-III и DSM-IV, составляет приблизительно 0,1%, они чаще наблюдаются у женщин. Однако данные о распространенности этих расстройств, приведенные в DSM-5, являются неточными. Больные с этими расстройствами предъявляют многочисленные жалобы соматического характера, которые обычно не имеют под собой органического субстрата. Сообщается, что соматоформное болевое расстройство отвечает на терапию антидепрессантами. Другие расстройства в целом нечувствительны к традиционной психофармакологической терапии, но в некоторых случаях для пациентов, у которых симптомы удовлетворяют критериям психических расстройств с преобладанием соматических симптомов, оказывается эффективной терапия СИОЗС. Интересны данные о том, что ИОЗСН венлафаксин и дулоксетин эффективны при диабетических невропатических болях. Дулоксетин недавно получил одобрение FDA для применения по этому показанию, а также при боли в спине и при фибромиалгии. Прегабалин, аналог габапентина, также разрешен для лечения диабетической невропатии и фибромиалгии. Дулоксетин также уменьшает боль при большой депрессии. Несколько исследований, проведенных как на стационарных, так и амбулаторных больных, показали, что хронические боли коморбидны большой депрессии (Ohayon M., Schatzberg A.F., 2003, 2010).

Расстройства личности

В DSM-IV (и DSM-IV-TR) диагностические категории расстройств личности расположены по Оси II. В DSM-5 многоосевая система диагностики устранена, и расстройства личности теперь попадают под рубрику Оси I в предыдущих изданиях. Рассуждения о том, как лучше подразделить расстройства личности, стали основанием для жарких дискуссий. Одни авторы предлагают унитарный подход, аналогично примененному к шизофрении, другие являются сторонниками сохранения подтипов и оставления классификации в DSM-5 по существу такой же, как в предыдущем издании. Альтернативная классификация, приведенная в разделе III DSM-5, поможет понять, окажется ли новый подход эффективным в клинической практике для диагностики личностных расстройств. В целом эти расстройства не обнаруживают отчетливой реакции на психофармакотерапию, хотя препараты могут уменьшить выраженность некоторых симптомов. В данном руководстве особенное внимание уделяется трем расстройствам личности: пограничному, параноидному и антисоциальному. Пограничное расстройство личности, которое привлекло внимание исследователей в последние годы, характеризуется импульсивностью, нестабильными и напряженными межперсональными взаимоотношениями, неадекватным ситуации, сильным гневом, нарушениями самоидентификации, аффективной нестабильностью, самоповреждающими физическими действиями и постоянным чувством

пустоты. В DSM-IV в критерии добавлены индуцированные стрессом бредовые идеи и диссоциативные симптомы. Пациенты с данным расстройством (или его вариантами) могут отвечать на нормотимические препараты (прежде всего при эмоциональной нестабильности), фенелзин (при истерической дисфории) и низкие дозы типичных и атипичных антипсихотиков. Показана значительная эффективность СИОЗС при дисфории, агрессии и импульсивности, которые часто встречаются при пограничном расстройстве личности, а вальпроат показан для уменьшения вспышек агрессии.

Параноидное расстройство личности характеризуется всеобъемлющей, необоснованной подозрительностью, гиперчувствительностью и ограниченной аффективностью. По определению паранойя не обусловлена шизофренией или параноидным расстройством. Несмотря на то что медикаментозное лечение параноидной личности мало исследовано, могут быть эффективны атипичные антипсихотики и карбонат лития.

Антисоциальное расстройство личности характеризуется хроническим антисоциальным поведением с началом в возрасте до 15 лет. Это расстройство личности проявляется повторными противозаконными действиями, лживостью, импульсивностью, безответственностью, пренебрежением безопасностью окружающих в отсутствие раскаяния в незаконных поступках. В DSM-IV добавлено требование верифицированных расстройств поведения в возрасте до 15 лет. Антисоциальное расстройство личности в 3 раза чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин. По данным исследования ЕСА, распространенность этого расстройства в течение 6 мес. и в течение всей жизни составляет 0,8 и 2,5% соответственно. В DSM-5 частота случаев этого расстройства, регистрируемых за 12 мес., колеблется от 0,2 до 3,3%. Эффективность фармакотерапии не доказана. Тем не менее нормотимические препараты могут в некоторой степени редуцировать импульсивность и повторные вспышки агрессии у некоторых пациентов.

Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ

Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, в DSM-III-R и DSM-IV были разделены на две категории: злоупотребление психоактивными веществами и зависимость от них. Злоупотребление означает патологическое применение вещества или нарушение социальной и профессиональной деятельности из-за его употребления. Зависимость включает психологическую потребность в продолжении приема вещества в дополнение к злоупотреблению, толерантности или характерным симптомам отмены. В DSM-5 такого дифференцирования нет, и злоупотребление психоактивными веществами рассматривается как ранняя стадия зависимости от них, при этом оба они представляют расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ в целом.

К сожалению, в США высока распространенность расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ. Распространенность в течение

6 мес. и в течение всей жизни алкогольной зависимости/злоупотребления, по данным ECA, составляет приблизительно 5 и 13% соответственно, и эти показатели не отличаются от NCS. В DSM-5 распространенность этого расстройства составляет 4,6% среди подростков и 8,5% среди взрослых. Алкогольная зависимость/злоупотребление в 5 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Наркотическая зависимость/злоупотребление встречается реже: распространенность в течение 6 мес. в течение всей жизни составляет 2 и 6% соответственно. Злоупотребление/зависимость от наркотиков лишь незначительно чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин. В DSM-5 расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, перечислены отдельно для каждого класса веществ (например, опиатов).

При расстройствах, включающих употребление или злоупотребление психоактивными веществами, фармакологическое лечение в основном направлено на устранение симптомов отмены или продление абстиненции за счет физического дискомфорта при интоксикации (например, дисульфирам при алкогольной зависимости) или блокирования вызванной веществом эйфории (например, метадон или налтрексон). Недавно был одобрен акампрозат для продления абстиненции после прекращения употребления алкоголя. Пациентам, желающим бросить курить, может помочь назначение бупропиона и варениклина. По последним данным, габапентин помогает излечиться от злоупотребления алкоголем и марихуаной (Mason B.J. et al., 2012, 2014), хотя такое применение этого препарата пока не одобрено FDA. Если злоупотребление веществом выступает в контексте другого расстройства (например, большой депрессии), показано лечение основного заболевания (например, СИОЗС).

Расстройства питания и приема пищи

Как уже говорилось выше в этой главе, психические расстройства у детей и у взрослых в DSM-5 рассмотрены в одних и тех же рубриках, посвященных той или иной диагностической категории. Это касается и расстройств питания и приема пищи, включающих парорексию (поедание несъедобного), руминацию, избегание или ограничение приема пищи, нервную анорексию, нервную булимию, компульсивное переедание, другие уточненные и неуточненные расстройства пищевого поведения. Заслуживают внимания изменения, внесенные в формулировку одного такого расстройства, которое в DSM-IV (и DSM-IV-TR) категоризировано как расстройство с началом в детском или подростковом периоде. Нервная булимия характеризуется обильным перееданием с последующим «очищением» путем приема слабительных. Она встречается как у подростков, так и у взрослых, и некоторые авторы считают ее проявлением депрессии или аффективного расстройства. В DSM-IV перечисление некоторых расстройств в разделах, посвященных психическим заболеваниям как у детей, так и у взрослых, сбивало врачей с толку. В DSM-5 детская и взрослая формы этого нарушения пищевого поведения, как и другие расстройства, рассмотрены в одной рубрике. Несмо-

тря на то что некоторые авторы оспаривают связь булимии с депрессией, многим пациентам с булимией помогает терапия антидепрессантами, в том числе ТЦА и СИОЗС. Некоторым пациентам с булимией помогает также поведенческая терапия. В DSM-5 компульсивное переедание – это новая диагностическая категория, описывающая пациентов, которые обильно переедают, но не принимают после этого слабительных. Компульсивное переедание, по-видимому, отличается от нервной булимии рядом симптомов, помимо применения слабительных. Это расстройство поддается лечению препаратами амфетамина.

Другой синдром – СДВГ – характеризуется сниженным объемом внимания и гиперактивностью. Классический СДВГ начинается в детстве, но существуют также его «взрослые» формы, встречающиеся обычно у лиц, у которых в детстве отмечалась гиперактивность. При этом синдроме хороший эффект дают психостимуляторы, а также ТЦА и, возможно, бупропион и венлафаксин. Для лечения детей и взрослых с этим синдромом разрешен также атомоксетин (Michelson D. et al., 2001). Этот препарат является сильнодействующим ингибитором обратного захвата норадреналина и слабо влияет на серотониновые и дофаминовые рецепторы.

Одобрение FDA стратегий по устранению симптомов

В течение многих лет позиция FDA состояла в одобрении отдельных препаратов для отдельных расстройств (например, флуоксетина для большой депрессии или ОКР). Недавно FDA начало регистрировать показания для устранения симптомов при многих расстройствах. Например, оланзапин для внутримышечного введения одобрен для лечения острой ажитации, различные атипичные антипсихотики изучаются как средства купирования психозов и расторможенного поведения при болезни Альцгеймера. Вероятно, появится группа препаратов для дополнительной терапии, одобренных для лечения отдельных компонентов многих расстройств.

DSM-5 и фармакогенетика

В последнем, седьмом, издании нашей книги мы отметили, что в DSM-5 будет сделана попытка включить в новую номенклатуру данные недавно проведенных исследований по биологии, в частности генетике. К сожалению, это не было сделано. Мы отметили также, что предпримем усилия для более рационального подхода к большинству коморбидных состояний, которые встречаются на практике. Были разработаны измерительные критерии для рассмотрения основных расстройств, таких как психоз, когнитивная дисфункция, тревога и депрессия, и оценки их степени тяжести. Применение этого подхода рассмотрено в статье D.A. Regier и соавт. (2009).

Генетика, по-видимому, в будущем поможет при разработке классификаций и схем лечения. В проекте «Геном человека» получено множество данных о генетической информации. Есть надежда, что будут выявлены

аллели, связанные с определенными синдромами или симптомами. Такие данные помогут выяснить связь многих заболеваний с частой коморбидностью, например, СДВГ в детстве и БАР, ГТР и большой депрессии, а также шизофрении и БАР. Мы надеялись, что в какой-то степени это удастся осуществить в DSM-5, однако почва для такого подхода оказалась недостаточно подготовленной. Не исключено, что генетическая информация, особенно связанная с симптомами, может привести к появлению новой системы классификации с новыми синдромами, выделенными на основании сочетания биологических, генетических и клинических данных. В этом могут существенно помочь измерительные критерии, внесенные в DSM-5, и усилия Национального института психического здоровья по разработке проекта RDoc (Research Domain Criteria – исследовательские критерии доменов) (Insel T.R., 2014).

Фармакогенетика может сыграть важную роль при выборе оптимального алгоритма лечения. Если определенные аллели детерминируют степень ответа на определенное лечение, в следующем руководстве могут быть сформулированы рекомендации по применению определенного препарата у пациента с определенным расстройством (например, большой депрессией) при данном наборе аллелей. Несколько групп исследователей сообщили, что длинная аллельная форма переносчика серотонина свидетельствует о более выраженном ответе на СИОЗС. Мы вместе с рядом других авторов показали, что у лиц, гомозиготных по короткому аллелю, кодирующему транспортный белок серотонина, ответ на лечение СИОЗС слабый или наблюдаются значительные побочные эффекты (Murphy G.M. et al., 2004; Serretti A. et al., 2006). Наша группа обнаружила, что при депрессии в пожилом возрасте аллель *APOE4* предсказывает ответ на миртазапин (Murphy G.M. et al., 2003a), а полиморфизм одного нуклеотида 102TC серотонинового рецептора 5-HT_{2A} предопределяет непереносимость пароксетина (Murphy G.M. et al., 2003b). Существуют коммерческие лаборатории, в которых эти тесты выполняются по заявкам врачей, и возможности этих лабораторий в следующем десятилетии могут возрасти. Таким образом, возможно, в ближайшем будущем выбор препарата будет частично определяться на основании лабораторных анализов.

Заключение

Точная диагностика и классификация позволяют разработать психофармакологическую стратегию. Тем не менее врачу не следует ожидать полного соответствия между состоянием пациента в клинической практике и классическими прототипами в литературе. Это предостережение особенно важно, когда врач ведет пациента в течение многих лет. В этом случае требуется гибкий подход, который включает регулярный пересмотр состояния пациента и оценку необходимости изменить лечение. Эти вопросы подробнее рассмотрены в последующих главах этого руководства.

Woody G, Schuckit M, Weinrieb R, Yu E: A review of the substance use disorders section of the DSM-IV. Psychiatr Clin North Am 16(1):21–32, 1993 8456046
Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al: A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 72(10):1353–1362, 201121535995
Zisook S, Corruble E, Duan N, et al: The bereavement exclusion and DSM-5. Depress Anxiety 29(5):425–443, 2012 22495967

3

Антидепрессанты

Согласно данным, приведенным в отчете Центра по контролю и профилактике заболеваний от 2011 г. «Применение антидепрессантов лицами 12 лет и старше в США», антидепрессанты являются препаратами, наиболее часто назначаемыми в США лицам в возрасте 12–44 лет и третьим по частоте назначения (наряду с анальгетиками и антибиотиками) классом препаратов, применяемых в медицине в целом у лиц всех возрастных групп (Pratt L. A. et al., 2011). В специальной литературе и в массовой прессе ведутся дискуссии о том, насколько разумно столь широкое применение этого класса препаратов. Несомненно одно: врачи довольны этими препаратами. Рост популярности антидепрессантов объясняется целым рядом факторов, включая их эффективность у больных депрессией, широкий спектр проявляемой активности, относительную безопасность и простоту применения. Такой фактор, как маркетинг, также играет роль в широком распространении антидепрессантов в клинической практике.

Польза от применения антидепрессантов при лечении депрессии была доказана полвека назад в рандомизированных клинических испытаниях. Антидепрессанты более эффективны по сравнению с плацебо и на 50% уменьшают различные группы симптомов большого депрессивного расстройства, они позволяют чаще добиваться клинической ремиссии и предупреждают возникновение рецидивов у больных с повторяющимися эпизодами большой депрессии. Эффективность по сравнению с плацебо особенно видна при тяжелых формах депрессии. В клинических испытаниях прослеживается тенденция неуклонного роста клинического ответа от плацебо, а недостаточная мощность статистического анализа при многих исследованиях не позволяет выявить разницу в эффективности между препаратом и плацебо. В результате примерно только в половине клинических испытаний, внесенных в базу данных FDA, антидепрессанты по эффективности достоверно отличались от плацебо.

Некоторые исследователи пришли к выводу, что при включении в метаанализ клинических испытаний с отрицательным результатом, а также неопубликованных данных преимущества антидепрессантов оказываются незначительными и не перевешивают возможного риска при их применении. Эти выводы, по-видимому, не верны. Прежде всего, плацебо, используемое в клинических испытаниях, проводимых на больных депрессией, это не просто «пустые» таблетки сахара. При клинических испытаниях у больных депрессией наблюдается много неспецифических эффектов, которые трудно воспроизвести вне клинического испытания. К таким эффектам относятся контакты больных в течение многих недель и месяцев с заботливым медицинским персоналом и врачами. Плацебо можно назначить стационарному больному и получить все сопутствующие эффекты, которые может оказать госпитализация. Повышение эффективности плацебо также означает, что многие клинические испытания по сравнению с проведенными ранее, возможно, осуществляются без достаточно мощного статистического анализа. Недостаточный объем выборки пациентов с депрессивным расстройством не позволяет увидеть разницу между испытуемым антидепрессантом и плацебо. Наконец, в исследованиях, в которых испытуемый препарат слабо отличался по эффективности от плацебо, нередко учитывают изменения, оцениваемые по стандартной шкале (например, Шкале Гамильтона для оценки депрессии), относительно исходных данных. Как известно, благоприятный эффект, оказываемый антидепрессантами на пациентов, довольно сложный, и применяемые оценочные шкалы не могут отразить все составляющие такого эффекта. Мы знаем также, что антидепрессанты могут влиять на все многообразие симптомов, которые недостаточно учитываются шкалой (в том числе Шкалой Гамильтона для оценки депрессии), например, боль, различные модальности тревоги, работоспособность и когнитивные функции. И неспецифическое («недепрессивное») действие антидепрессантов на эти симптомы очень важно для определения состояния здоровья и благополучия больного, но не может быть в полной мере учтено при психометрической оценке эффекта антидепрессантов.

Популярность антидепрессантов в немалой степени объясняется широким спектром применения этих препаратов. Наряду с лечением большого депрессивного расстройства антидепрессанты с 1990-х годов успешно применяют при большинстве тревожных расстройств. Многие из препаратов группы СИОЗС и ИОЗСН получили одобрение FDA для лечения ГТР. По сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения ГТР (например, бензодиазепинами), антидепрессанты оказались по крайней мере столь же эффективными, хотя их действие проявляется медленнее. Однако зависимость при лечении антидепрессантами наблюдается реже, чем при лечении бензодиазепинами. СИОЗС одобрены также для лечения панических расстройств, ПТСР, социального тревожного расстройства и ОКР и в настоящее время считаются препаратами выбора при указанных расстройствах. Эффективность антидепрессантов при тревожных расстройствах, таких как социальное

тревожное расстройство, часто оказывается более высокой, чем при большом депрессивном расстройстве.

Помимо большого депрессивного расстройства и тревожных расстройств, которые являются основным показанием к применению антидепрессантов, эти препараты назначают и при многих других психических заболеваниях. Антидепрессанты официально разрешены для лечения булимии и предменструального дисфорического расстройства (флуоксетин, сертралин). К применению антидепрессантов «вне инструкции» относятся лечение негативных симптомов шизофрении, возбуждения при деменции, импульсивном поведении и пограничных расстройств личности.

Применение антидепрессантов разрешено и при болевых синдромах, например, при невропатической боли, боли в спине, фибромиалгии (дулоксетин), для избавления от привычки курить (бупропион), при энурезе (имипрамин). Показания к применению «вне инструкции» включают вазомоторные симптомы в климактерический период, профилактику мигрени, преждевременную эякуляцию.

Популярность новых антидепрессантов, таких как СИОЗС, селективные ИОЗСН, бупропион и миртазапин по сравнению с ТЦА и ИМАО также объясняется их относительной простотой и безопасностью применения. Большинство новых антидепрессантов назначают 1 раз в сутки, при этом начальная доза часто является терапевтической. В то время как все антидепрессанты вызывают побочные эффекты, которые ограничивают их применение, новые антидепрессанты лучше переносятся, чем ТЦА и ИМАО. Кроме того, большинство новых антидепрессантов относительно безопасны при передозировке, в то время как передозировка ТЦА и ИМАО обычно смертельна.

Большинство антидепрессантов и все старые антидепрессанты теперь стоят не дорого, что связано с истечением срока действия патентов и доступностью дженериков. Так, на момент написания этой главы антидепрессант в дозе, рассчитанной на 90-дневный прием, в крупной аптечной сети стоил 10 долларов. Большинство недавно появившихся антидепрессантов (вортиоксетин, левомилнаципран, вилазодон, десвенлафаксин) пока не имеют эквивалентов в виде дженериков.

К недостаткам антидепрессантов относятся возможность появления побочных действий, медленное наступление эффекта и отсутствие эффекта у многих пациентов. Проходят клинические испытания новые препараты, которые, возможно, не будут иметь некоторых недостатков антидепрессантов, применяемых в настоящее время. Например, блокаторы NMDA-рецепторов, такие как кетамин и его аналоги, могут проявить антидепрессивное действие через несколько часов после введения, в отличие от традиционных препаратов, принимаемых внутрь, действие которых проявляется только через несколько недель после начала приема. Однако препаратов, которые можно было бы принимать для поддержания достигнутого эффекта, пока нет. «Тройные» ингибиторы обратного захвата, такие как тезофензин, который, помимо серотонина и норадреналина, блокирует обратный захват дофамина,

как оказалось, способствуют похуданию и вызывают более быстрый эффект по сравнению с имеющимися препаратами. Тем не менее в нескольких контролируемых исследованиях тройные ингибиторы обратного захвата были неэффективны. Антиглюкокортикоидные препараты действуют быстро и могли бы оказаться эффективными при лечении некоторых пациентов с рефрактерной депрессией. Однако новые препараты с немоноаминергическим механизмом действия оказались недостаточно эффективными в рандомизированных контролируемых клинических испытаниях, и пока не ясно, проявит ли какой-либо из новых препаратов достаточно сильный антидепрессивный эффект и хорошую переносимость, чтобы можно было пополнить им имеющийся широкий арсенал антидепрессантов.

История

Современные антидепрессанты были открыты случайно. В начале 1950-х годов было замечено, что у пациентов с туберкулезом стойко и длительно повышалось настроение на фоне лечения ипрониазидом (Марсилидом) – ИМАО, который создавался как противотуберкулезный препарат. Ипрониазид оказался неэффективен при туберкулезе, однако его влияние на настроение привело к проведению одних из самых первых двойных слепых исследований в психофармакологии. Биологические и фармакологические данные о том, что ИМАО действуют как антидепрессанты, а также знания о том, что моноаминоксидаза разрушает норадреналин и серотонин (5-НТ), легли в основу так называемой моноаминовой теории депрессии.

Несколько лет назад ипрониазид был изъят с рынка США из-за опасения, что он вызывает некроз печени. На многие годы применение других ИМАО было прервано, отчасти из-за появления ТЦА, частично из-за развития у пациентов гипертонических кризов.

ТЦА также были открыты случайно. Первые сообщения об эффективности ТЦА при депрессии поступили от профессора R.Kuhn (1958) из Швейцарии. Он заметил, что трициклическое соединение имипрамин, который исследовался в качестве препарата от шизофрении, повышает настроение, хотя и неэффективен при психозе. Структура препарата была сходна с фенотиазинами, но замещение атома азота на атом серы в центральном кольце определило уникальные антидепрессивные свойства препарата.

Два антидепрессанта с тетрациклической структурой, мапротилин и амоксапин, оказывают фармакологический эффект, сходный с таковым у более традиционных ТЦА. Эти эффекты прогнозируемы, поскольку разработка многих ранних антидепрессантов была основана на эквивалентности действию прототипических ТЦА в моделях у животных – сходство, за которое некоторые называют их «я тоже лекарство» (*англ.* me-too drugs). Тем не менее многие из этих препаратов в той или иной степени отличаются друг от друга. Например, амоксапин является мощным антагонистом $5\text{-HT}_2/5\text{-HT}_3$-рецепторов. Другой четырехциклический антидепрессант миртазапин имеет совершенно иной профиль по сравнению с ТЦА. Миртазапин,

по-видимому, усиливает высвобождение норадреналина, блокируя пресинаптические α_2-рецепторы. Такая блокада, в свою очередь, стимулирует высвобождение серотонина. Подобно ТЦА, миртазапин обладает выраженным антигистаминным свойством, но не оказывает такого антигистаминного эффекта, как ТЦА.

Успехи традиционных антидепрессантов в лечении депрессий стимулировали фармацевтическую промышленность к поиску веществ, сопоставимых с ТЦА по эффективности, но лишенных свойственных ТЦА многочисленных побочных эффектов, например кардиотоксичности. В 1972 г. группа исследователей, в которую входили Brayn Malloy, Dave Wong и Ray Fuller, синтезировала вещество, обладающее этими качествами. Компания Eli Lilly присвоила этому веществу номер LY86032. Сегодня это вещество с некоторыми модификациями известно как флуоксетина гидрохлорид (Прозак). После инициального выпуска в Бельгии и ЮАР в 1988 г. флуоксетин был зарегистрирован в США. Первый серотонинергический препарат тразодон, который оказывал в основном блокирующий эффект на 5-HT_2-рецепторы, был выпущен в 1981 г., но он не произвел даже подобия эффекта флуоксетина. Ни один психофармакологический препарат не привлекал такого внимания (и позитивного, и негативного), как флуоксетин. Во всяком случае, флуоксетин и подобные ему антидепрессанты потеснили ТЦА и заняли место препаратов первого выбора в лечении большой депрессии. В США продажи только флуоксетина достигли в 2000 г. 2 млрд долларов (патент на флуоксетин истек в середине 2001 г.). Этот успех спровоцировал фармацевтические компании искать другие вещества, которые усиливают серотонинергическую функцию, в результате чего появилось несколько других препаратов.

Поиск селективных веществ привел к появлению новых классов антидепрессантов. Венлафаксин, который относится к селективным ИОЗСН, близок по эффективности к ТЦА, но без риска летальности при передозировке и без множества побочных эффектов ТЦА. Его метаболит десвенлафаксин по сравнению с исходным препаратом является более сбалансированным селективным ИОЗСН. Аналогично у дулоксетина, левомилнаципрана и милнаципрана норадренергический эффект более выражен, чем у венлафаксина. Селегилин, селективный ингибитор моноаминоксидазы типа В (ИМАО-В), при пероральном приеме в низких дозах позволяет избежать некоторых побочных эффектов традиционных ИМАО, особенно при трансдермальном или, по крайней мере, сублингвальном введении. Селективное и обратимое ингибирование моноаминоксидазы типа А представляет собой другую попытку улучшения переносимости ИМАО. Вортиоксетин является полимодальным препаратом, блокирующим обратный захват серотонина; он действует на различные типы серотониновых рецепторов. Возможно, препарат имеет некоторые преимущества по сравнению с другими антидепрессантами: реже вызывает побочные эффекты со стороны половой функции, оказывает более слабый седативный эффект и в меньшей степени вызывает увеличение массы тела. Вилазодон, как и вортиоксетин, по сравнению с СИОЗС реже вызывает побочные эффекты со стороны половой функции.

Несмотря на огромный успех новых классов антидепрессантов в повышении безопасности и переносимости, каких-либо значимых изменений в эффективности и скорости развития эффекта не произошло. Как и при использовании традиционных препаратов, не более 50–60% пациентов с большой депрессией отвечают на определенный новый антидепрессант, и ни один из препаратов не обеспечивал надежного уменьшения симптомов, а максимальный эффект проявлялся не раньше чем через 1–2 мес. В будущем важным направлением исследований станет повышение эффективности и сокращение латентного периода до начала действия антидепрессанта.

Общие принципы применения антидепрессантов

Несмотря на значительные различия антидепрессантов по механизму действия, токсичности, режиму дозирования и возможности лекарственных взаимодействий, некоторые клинические принципы применимы ко всем препаратам этого класса. Это критерии выбора антидепрессанта, адекватной дозы и оптимальной продолжительности лечения.

Выбор антидепрессанта

Поскольку количество антидепрессантов постоянно увеличивается, выбор препарата становится все более сложным. Несмотря на то что профиль побочных эффектов обычно упоминают как основной фактор при выборе антидепрессанта, оптимальное назначение определенного препарата определенному пациенту остается в значительной степени искусством. Индивидуальные особенности пациента, в том числе тип депрессии, возраст, пол и соматическое состояние, сопоставляют с характеристиками антидепрессанта (например, побочные эффекты, безопасность и цена).

Обычно предполагается, что все антидепрессанты, доступные на фармацевтическом рынке, одинаково эффективны при депрессии. Это маловероятно. Депрессии слишком гетерогенны, чтобы препараты с различным действием одинаково действовали при различных депрессиях.

Утверждение о том, что все антидепрессанты одинаково эффективны, основано на том, что ни для одного из антидепрессантов в клинических исследованиях не удалось показать эффективность выше 50–70%. Напротив, эффект плацебо в исследованиях амбулаторной терапии регистрируется примерно у 30% пациентов. Эффективность обычно определяют как улучшение на 50% по стандартной оценочной шкале депрессии, например Шкале Гамильтона для оценки депрессии. Если критерием эффективности служит достижение ремиссии, а не симптоматическое улучшение, между антидепрессантами возникают различия. Даже разница в 5% между различными классами антидепрессантов в способности вызывать ремиссию имеет клиническое значение. Однако для того чтобы выявить такую разницу при адекватном статистическом анализе, выборка для проведения исследования должна включать несколько тысяч пациентов. Необходимость значительных финан-

совых вложений препятствует проведению столь крупного исследования. Поэтому часто прибегают к метаанализу подобных исследований, чтобы, усилив мощность статистического анализа, можно было выявить небольшую разницу. Некоторые авторы считают, что вероятность достижения ремиссий при использовании антидепрессантов с более комплексным действием на нейромедиаторы (например, ТЦА, венлафаксина, дулоксетина, миртазапина и ИМАО) выше, чем при применении СИОЗС, и в настоящее время эта гипотеза проверяется. В некоторых исследованиях, например в метаанализе M.E.Thase и соавт. (2001), показано, что венлафаксин значительно чаще позволяет достичь ремиссии, чем СИОЗС. Тем не менее этот вопрос пока не решен окончательно. FDA осудило компанию Wyeth за использование результатов исследования M.E.Thase и соавт. в маркетинге, указав на то, что превосходство венлафаксина может быть отнесено только к флуоксетину. Действительно, метаанализ, проведенный C.B.Nemeroff и соавт. (2003) и S.Weinmann и соавт. (2008), не выявил явных преимуществ венлафаксина перед СИОЗС. Основная трудность заключается в том, что оригинальные исследования венлафаксина не предусматривали сравнения максимальных доз через определенное время или достижения ремиссии.

На основании обзора рандомизированных клинических испытаний S.A.Montgomery и соавт. (2007) пришли к выводу, что, по-видимому, существуют различия в эффективности между антидепрессантами, и одни из них имеют преимущества перед другими. Данные, приведенные в этом обзоре, показали, что 3 антидепрессанта – кломипрамин, венлафаксин и эсциталопрам – в сравнительных исследованиях оказались более эффективными. Такое заключение авторов было сделано больше на основании прямых сравнений, чем результатов метаанализа. И действительно, многие психиатры также считают, что кломипрамин, венлафаксин и эсциталопрам эффективнее других антидепрессантов. Однако эти преимущества весьма умеренные, и у многих пациентов не перевешивают недостатков, в том числе таких, как большая частота побочных эффектов и высокая стоимость препаратов.

При оценке подтипов депрессии (т.е. апатической, меланхолической и психотической) появляются различия между классами антидепрессантов. Атипичные депрессии, которые характеризуются реактивностью настроения, а также парадоксальными вегетативными симптомами, например, повышенной сонливостью и аппетитом, как давно показано, лучше отвечают на ИМАО, чем на ТЦА. Поскольку атипичные депрессии также могут отвечать на СИОЗС и бупропион, эти препараты все же остаются в первой линии при лечении этого подтипа депрессии. Тем не менее обоснованно использовать ИМАО при резистентной депрессии с атипичными признаками. Трансдермальный селегилин с его благоприятным профилем побочных эффектов и отсутствием ограничений в диете, возможно, станет первым ИМАО, показанным при атипичной и резистентной депрессии.

Остается нерешенным вопрос о том, превосходят ли ТЦА или ИОЗСН по эффективности СИОЗС в терапии меланхолической или психотической депрессии. Несмотря на то что в большинстве исследований эффективности

антидепрессантов при этих типах депрессий включали ТЦА, никогда не проводилось проспективного парного сравнения, поэтому данные литературы не позволяют сделать однозначного вывода. Меланхолическая депрессия отчетливо отвечает на ТЦА, и было бы более обоснованным начинать ее терапию с венлафаксина или миртазапина, сходных с ТЦА своим двойным действием, нежели с СИОЗС. Сходным образом, психотическая депрессия отвечает на электросудорожную терапию (ЭСТ), амоксапин, который относится к тетрациклическим препаратам, или на сочетание ТЦА и антипсихотиков. По данным некоторых из современных контролируемых исследований, сочетание флуоксетина и оланзапина так же эффективно и может быть рекомендовано в качестве стратегии первой линии за счет ее безопасности и удобства применения.

При выборе антидепрессанта важно учитывать возраст пациента. У пожилых более вероятно развитие токсичности из-за взаимодействия со множеством принимаемых препаратов, повышенного соотношения жировой и мышечной ткани и сниженных функции печени и почечного клиренса. Среди СИОЗС эсциталопрам, циталопрам и сертралин проявляют наилучшую переносимость и не вступают в значимые фармакокинетические взаимодействия. Венлафаксин и миртазапин также связаны с низким риском взаимодействия у пожилых больных. Тем не менее вызывает сомнение безопасность венлафаксина у ослабленных больных при наблюдении на дому (Oslin D.W. et al., 2003). ТЦА и ИМАО значительно хуже переносятся пожилыми больными и относятся к препаратам второй или третьей линии для данной возрастной группы, несмотря на то что некоторые психиатры предпочитают применять нортриптилин при меланхолической депрессии в пожилом возрасте, а в исследованиях, выполненных несколько лет назад, установлена хорошая переносимость изокарбоксазида у пожилых больных.

Пол также играет важную роль в переносимости и эффективности определенного класса антидепрессантов. Существует множество доказательств того, что мужчины лучше отвечают на ТЦА и лучше переносят эти препараты, чем женщины. И наоборот, женщины перед менопаузой лучше реагируют на СИОЗС, чем мужчины. Таким образом, мужчин лучше лечить венлафаксином, дулоксетином или ТЦА, а женщин – СИОЗС или антагонистами 5-HT_2-рецепторов. Несмотря на то что рекомендуется не начинать терапию с ТЦА из соображений безопасности, в начале лечения у мужчин лучше использовать препараты с норадренергическими свойствами, чем СИОЗС. Тем не менее требуются парные сравнения перед тем, как можно будет дать однозначные рекомендации, поскольку этот вопрос остается спорным.

При выборе антидепрессанта следует учитывать соматическое состояние пациента. При болевых синдромах более предпочтительны дулоксетин, венлафаксин или ТЦА. Получены доказательства того, что ИОЗСН и ТЦА эффективны как при депрессии, так и при некоторых болевых синдромах. При судорожных расстройствах, инсульте или черепно-мозговой травме в анамнезе безопаснее применять СИОЗС или венлафаксин, чем ТЦА или бупропион. Сходным образом, при аритмиях или ишемической болезни сердца безопаснее

применять серотонинергические препараты, чем ТЦА или ИМАО. Следует с осторожностью назначать нефазодон пациентам со СПИДом, которые принимают ингибиторы протеаз, поскольку это может усилить токсичность ингибиторов протеаз вследствие фармакокинетических взаимодействий.

Один из основных факторов выбора антидепрессанта – побочные эффекты и безопасность. Большинство представителей СИОЗС обычно доступны и стоят относительно недорого. При лечении более старыми препаратами, в частности ТЦА и ИМАО, пациентам необходимо чаще являться на контрольное обследование, что может свести на нет преимущество, связанное с низкой стоимостью этих препаратов. СИОЗС относительно безопасны в плане передозировки и лучше переносятся большинством пациентов, чем ТЦА и ИМАО. В заключении FDA по циталопраму, выданном в 2011 г. и модифицированном в 2012 г., содержится предупреждение о риске, связанном с удлинением интервала Q–T при применении препарата в дозах более 40 мг/сут. Поэтому теоретически по крайней мере у циталопрама по сравнению с другими СИОЗС может быть повышена способность вызывать аритмию при передозировке. Однако данных, позволяющих считать, что при применении циталопрама риск смерти пациентов выше, чем при лечении другими СИОЗС, недостаточно. Учитывая аспекты безопасности, трудно оправдать применение ТЦА или ИМАО в качестве первого назначаемого препарата. Большинство СИОЗС принимаются 1 раз в сутки, а начальная доза часто является терапевтической. Таким образом, СИОЗС – одни из самых удобных в применении препаратов. Недавно консультативная группа Британского национального института здоровья и совершенствования клинической практики (NICE) заявила, что при передозировке венлафаксина вероятность наступления летального исхода выше, чем при передозировке других СИОЗС, и вначале выступила против применения этого препарата в первой линии терапии, а также рекомендовала всегда проводить мониторинг ЭКГ, но в конце концов отказалась от такой позиции. FDA не поддержало эту позицию.

Побочные эффекты различных классов антидепрессантов значительно различаются. К важнейшим отдаленным побочным эффектам, которые влияют на комплаентность, относятся прибавка массы тела и половая дисфункция. ТЦА, ИМАО и миртазапин наиболее часто вызывают прибавку массы тела, тогда как флуоксетин и бупропион – наименее часто. Нарушения половой функции типичны для большинства антидепрессантов, особенно ИМАО, кломипрамина и СИОЗС. Число препаратов, которые редко вызывают половую дисфункцию, значительно меньше: нефазодон, бупропион и миртазапин. Помимо этого, трансдермальный селегилин также характеризуется низким риском половой дисфункции. Высказано предположение, что ИОЗСН с более выраженным норадренергическим действием, в частности дулоксетин, может вызывать также менее выраженные побочные эффекты со стороны половой функции, чем СИОЗС, однако проспективные контролируемые исследования этого аспекта не проводились.

Другой распространенный подход к выбору антидепрессанта основан на синдромальных особенностях депрессивного эпизода. Например, пациенту

с бессонницей в рамках депрессии показаны седативные антидепрессанты, такие как миртазапин или третичные циклические амины. При выраженной тревоге показаны СИОЗС или ИОЗСН. В исследовании STAR*D было показано, что при сочетании депрессии с тревожным расстройством лечение циталопрамом и другими антидепрессантами оказалось менее эффективным, чем при лечении пациентов с депрессией без сопутствующего тревожного расстройства (Fava M. et al., 2008). При бессоннице или тревоге также можно сочетать СИОЗС или ИОЗСН со снотворными препаратами или бензодиазепинами. И напротив, многие врачи выбирают более стимулирующий антидепрессант, например бупропион или трансдермальный селегилин, для лечения пациентов с сонливостью и утомляемостью. При выраженных когнитивных нарушениях или недостаточности исполнительных функций можно использовать норадренергические препараты, например бупропион или дулоксетин (Raskin J. et al., 2007). Такой подход к лечению депрессии по принципу симптомов-мишеней интуитивно понятен, но не всегда подтверждается эмпирическими данными.

Во многих областях медицины лабораторные исследования помогают врачу в выборе нужного препарата. Например, при лечении внутренних болезней микробиологическое исследование инфицированного материала, взятого у больного, позволяет выбрать оптимальный антибиотик и определить чувствительность к нему микрофлоры, а генотипирование все чаще применяется при лечении гинекологических заболеваний. В настоящее время в психиатрии пока нет подобных лабораторных исследований, которые могли бы помочь при выборе препаратов. Получены лишь предварительные данные о возможности использования в будущем ряда подходов в помощь врачам при выборе антидепрессантов. Например, получены данные, внушающие надежду, что с помощью функциональной магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, позволяющей судить об активности эмоциогенных структур лимбической системы и «подключении» коры мозга к ее работе, можно будет определять, будут ли эффективны выбираемые антидепрессанты. В некоторых исследованиях была показана также возможность по характерным изменениям электрической активности префронтальной области мозга, регистрируемым с помощью количественной электроэнцефалографии в течение 1-й недели после начала приема антидепрессантов, предсказать ответ на лечение этими препаратами. В других небольших и пока предварительных исследованиях была показана возможность с помощью количественной электроэнцефалографии на основании сравнения получаемых кривых с кривыми, зарегистрированными у «респондеров», предсказать, какой класс антидепрессантов окажется более эффективным при лечении депрессии у конкретного пациента. Геномика также может сыграть важную роль при подборе антидепрессивной терапии. Так, полиморфизм промоторной области гена, кодирующего транспортный белок серотонина, может в какой-то мере подсказать, кому из пациентов лучше назначить серотонинергические антидепрессанты, а кому – норадренергические, и у кого выше вероятность развития побочных эффектов. Аналогично с помощью коммерчески доступного в настоящее время фармакогенетического анализа

(Assurex) теоретически, используя тестовую систему цитохром P450 (CYP) 2D6 AmpliChip, можно определить переносимость препарата и оптимальную дозу у конкретного пациента, однако данные о возможностях этого исследования противоречивы. Получены сведения, позволяющие надеяться, что с помощью тестовой системы AmpliChip можно предугадать побочные эффекты ТЦА (но не СИОЗС) (Murphy G.M. et al., 2003). Разработан также анализ крови, выполняемый на коммерческой основе (Ridge Diagnostics) пациентам с большим депрессивным расстройством, который может позволить в какой-то мере предсказать эффект лечения. Однако прогностические возможности этого анализа не изучены. Некоторое значение при определении, какой из классов антидепрессантов окажется более эффективным у пациента, имеют нейропсихические исследования. Нейропсихологический дефицит у лиц пожилого возраста является фактором, предсказывающим недостаточный эффект антидепрессантов у пациентов этой категории. В ближайшие десятилетия с помощью геномики, методов функциональной визуализации, психометрического тестирования, количественной электроэнцефалографии можно будет получать дополнительную информацию, которая позволит принимать решения при назначении антидепрессантов. Специалисты связывают большие надежды с этими методами, а пока наиболее действенным при выборе антидепрессантов остается клиническое исследование.

Дозы и способы введения

Оптимальная доза антидепрессанта – это наименьшая эффективная доза, которая вызывает минимальные побочные эффекты. Решение вопроса о том, до какого уровня повышать дозу, всегда сводится к балансированию между эффективностью и побочными эффектами. Если при определенной дозе антидепрессанта эффект не наблюдается через 4 нед., то в дальнейшем эффект на этой дозе маловероятен (Quitkin F.M. et al., 1996). У взрослых пациентов, страдающих депрессией, у которых после 4-недельной терапии не достигнуто 30% клиническое улучшение, шансы на ремиссию к концу 12-й недели составляют только 17% (Sackeim H.A. et al., 2005). С другой стороны, частичный эффект в первые 4 недели позволяет предсказать более выраженный эффект в течение последующих 8 недель даже при неизменной дозе. Если доза хорошо переносится, но не обеспечивает даже частичного улучшения в первые 4 недели, следует ее увеличить, но не менять препарат. В целом повышение дозы 1 раз в 2 нед. позволяет врачу оценить эффективность и побочные эффекты каждой дозы. Если повышение дозы хорошо переносится, но не позволяет достичь полной ремиссии, дозу постепенно повышают вплоть до максимальной рекомендуемой.

Продолжительность лечения

Стандартные исследования антидепрессантов в 1960-е и 1970-е годы часто продолжались всего 4 нед., тогда как в настоящее время эталонным сроком

считается 6–12 нед. Трудно оценить эффективность антидепрессанта при приеме в течение менее чем 4 нед. Более того, маловероятно, что можно будет оценить эффект высоких доз у толерантных пациентов. F.M. Quitkin и соавт. (1984) в результате наблюдения за большой выборкой пациентов с депрессией, которые получали традиционные ТЦА, обнаружили, что лишь у немногих пациентов значительное улучшение отмечалось в первые 2 недели лечения, тогда как многим для развития эффекта требовалось 6 нед. Много лет назад наша группа (Schatzberg A.F. et al., 1981) установила, что пациентов с медленным и быстрым ответом на мапротилин можно выявить биологическим методом по уровню 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ), который является показателем функции норадреналина. Пациенты с низким уровнем МГФГ реагировали быстро (менее чем через 14 дней), а пациентам с очень высоким уровнем МГФГ требовалось 4–6 нед. для развития эффекта мапротилина. В более новых обзорах A. A. Nierenberg и соавт. (1995, 2000) также сообщают, что отсутствие признаков улучшения на фоне определенной дозы флуоксетина в течение первых 4 нед. является предиктором неэффективности препарата в течение 8–12 нед.

Все пациенты, которые отвечают на определенную дозу антидепрессанта, должны получать эту дозу не менее 6–12 мес. В настоящее время во всех длительных исследованиях антидепрессантов показано, что их применение связано со снижением риска рецидива. В масштабном исследовании Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health, NIMH) (Prien R.F. et al., 1984) имипрамин превосходил плацебо и литий в эффективности профилактики рецидива большой депрессии в течение 2 лет поддерживающей терапии. И напротив, в двух более ранних крупных исследованиях, одно из которых выполнено в США, а другое в Великобритании, обнаружено, что литий сопоставим с ТЦА в профилактике рецидивов униполярной депрессии. В американском исследовании R.F. Prien и соавт. (1984) зафиксирована относительно высокая общая частота рецидивов в группе униполярной депрессии (64% для всех изученных препаратов; 49% в группе имипрамина). Авторы подчеркивают необходимость разработки новых альтернативных стратегий, возможно, с применением препаратов, отличающихся от ТЦА. (Обсуждение поддерживающей терапии при аффективных расстройствах см. также в главе 4 «Антипсихотики».) В первом издании данного руководства мы указывали, что после проведения поддерживающей терапии в течение 3–4 мес. в дозе, на которую наблюдался ответ, многие пациенты могут получать более низкие дозы (1/2–3/4 от исходной дозы) в течение оставшихся месяцев. Тем не менее в работе E.Frank и соавт. (1990) показано, что для успешной поддерживающей терапии необходимы полные дозы препаратов. Эти исследователи обнаружили, что у 80% пациентов с рекуррентной депрессией не наблюдалось рецидива в течение 3 лет при сохранении полных доз имипрамина (200 мг/сут.). Мы присоединяемся к рекомендациям E.Frank с соавт., в соответствии с которыми пациент должен продолжать прием терапевтической дозы, если нет выраженных побочных эффектов.

Относительно недавно проведенные исследования эффективности поддерживающей терапии венлафаксином показали, что количество пациентов с хорошим самочувствием среди получавших в течение 2-летнего периода поддерживающую терапию венлафаксином было в 2 раза больше, чем среди пациентов, рандомизированных в контрольную группу и получавших плацебо. Пациенты, которые лечились венлафаксином, получали этот препарат в дозах, назначенных в остром периоде, и лишь после появления побочных эффектов были переведены на поддерживающие дозы (Kornstein S.G., 2008). Поскольку клинические проявления депрессии часто рецидивируют (у 87% пациентов при наблюдении в течение 15-летнего периода), длительная поддерживающая терапия необходима всем пациентам, которые перенесли 3 тяжелых депрессивных эпизода или более либо 2 эпизода за последние 5 лет.

Однако результаты исследований по нейробиологии депрессии заставляют усомниться в том, что всегда целесообразно ждать второго или третьего эпизода депрессии, чтобы назначить длительную или пожизненную поддерживающую терапию. В настоящее время в ряде исследований было показано, что депрессия ассоциируется с постепенным уменьшением объема гиппокампа и, возможно, других участков мозга, включая переднюю поясную извилину и медиальный отдел орбитальной коры лобной доли. Более того, эти изменения коррелируют с длительностью депрессивного расстройства и количеством рецидивов (Maletic V. et al., 2007). Эти морфологические изменения трудно устранить, и, возможно, они являются необратимыми. Отметим также, что кумулятивные морфологические изменения в мозге во многих случаях соответствуют прогрессирующему течению депрессии. Последующие депрессивные эпизоды бывают более устойчивыми к терапии, склонны к хронизации, протекают тяжелее, и связь их со стрессом не столь отчетлива. Рецидивы могут сопровождаться также усилением дефицита когнитивной функции, особенно снижением памяти, которое коррелирует с уменьшением объема гиппокампа (Gorwood P. et al., 2008). Так, по оценкам P.Gorwood и соавт. (2008), после каждого из первых четырех эпизодов депрессии происходит стойкое снижение памяти на 2–3%. Поэтому, возможно, некоторым пациентам целесообразно назначить длительную поддерживающую терапию даже после одного серьезного депрессивного эпизода.

Длительная терапия антидепрессантами требует больших усилий от пациента в соблюдении назначенного режима лечения. Многие пациенты негативно относятся к мысли о длительном приеме антидепрессантов. Стигма психической болезни, побочные эффекты, расходы и неудобства, связанные с лечением, – все это способствует неприятию поддерживающей терапии антидепрессантами. Можно рекомендовать несколько подходов, позволяющих повысить комплаентность. Полезно объяснять пациентам и их близким закономерности течения депрессивного заболевания, сроки развития эффекта антидепрессантов и необходимость продолжать лечение после нормализации самочувствия. Мы все чаще пытаемся убедить пациентов в том, что депрессия сопровождается постепенными изменениями головного мозга и развитием

когнитивного дефицита в отдаленном периоде, о чем все чаще сообщается в литературе. Также полезно обсуждать основные побочные эффекты антидепрессантов. С помощью обратной связи и ответов на вопросы пациента можно проверить, насколько он понимает смысл лечения. Полезно советовать пациенту не снижать дозу препарата и не отменять его без консультации со своим врачом.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Несмотря на то что ТЦА были основным классом антидепрессантов в мире в течение более 30 лет, СИОЗС превзошли их по популярности менее чем за 10 лет. В настоящее время класс СИОЗС включает флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам и эсциталопрам (рис. 3–1). Флувоксамин не имеет одобрения FDA для лечения депрессии, но в 2008 г. был одобрен в качестве препарата для лечения социального тревожного расстройства, а до этого длительное время применялся при ОКР. Этот препарат используется во многих странах как антидепрессант. В отличие от ТЦА и других рецептурных психотропных препаратов, СИОЗС, особенно флуоксетин, широко представлены в ненаучной литературе.

Эти препараты как осуждали, так и восхваляли в средствах массовой информации, однако СИОЗС остаются очень популярными среди пациентов и врачей. Огромная популярность этих препаратов в немалой степени обусловлена благоприятным профилем безопасности и побочных эффектов в сравнении с ИМАО и ТЦА. Подтвержден широкий спектр действия СИОЗС при различных психических расстройствах. Дополнительным преимуществом является легкость достижения терапевтической дозы. Кроме того, все СИОЗС, за исключением эсциталопрама, в настоящее время являются дженериками и стоят относительно недорого. В 2008 г. в крупной аптечной сети большинство СИОЗС продавались по 3–4 доллара за количество, необходимое на 1 мес. лечения. Тем не менее не все пациенты переносят СИОЗС и отвечают на них, и, как уже отмечалось (см. «Выбор антидепрессанта» выше в данной главе), они уступают в эффективности традиционным антидепрессантам при лечении больных с некоторыми формами депрессии и при отдельных симптомах (например, боли).

Фармакологические эффекты

Как следует из названия класса, СИОЗС избирательно блокируют обратный захват серотонина за счет подавления функции Na^+/K^+-АТФаза-зависимого транспортного белка серотонина (SERT) в пресинаптических нейронах. По сравнению со стандартными ТЦА, например амитриптилином, который приблизительно в равной степени блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, флуоксетин в 200 раз мощнее блокирует обратный захват серотонина, чем норадреналина. Флуоксетин подавляет обратный захват

СИОЗС: обзор	
Показания	Препараты первого выбора при следующих состояниях: Большое депрессивное расстройство (одобрены FDA все препараты, кроме флувоксамина), дистимия Паническое расстройство (FDA одобрены флуоксетин, пароксетин и сертралин) ОКР (FDA одобрены все, кроме циталопрама и эсциталопрама) Социальное тревожное расстройство (FDA одобрены сертралин и пароксетин) ПТСР (FDA одобрены сертралин и пароксетин) Булимия (FDA одобрен флуоксетин) ГТР (FDA одобрены пароксетин и эсциталопрам) Предменструальное дисфорическое расстройство (FDA одобрен флуоксетин [только Сарафем], пароксетин [только с контролируемым высвобождением] и сертралин)
Побочные эффекты	Желудочно-кишечные (тошнота, диарея, изжога) Сексуальные расстройства (↓ либидо, задержка оргазма) Головная боль Бессонница/сонливость
Безопасность передозировки	В целом безопасен при передозировке до 30–90 суточных доз, лечится поддержанием дыхания и сердцебиения, промыванием желудка Судороги/эпилептический статус (редко)
Дозы и способы введения	Циталопрам, пароксетин, флуоксетин: 1 раз в сутки, начиная с 10–20 мг, повышая до максимальной дозы 40 мг (циталопрам), 50 мг (пароксетин) и 80 мг (флуоксетин) Эсциталопрам: 1 раз в день, начиная с 10 мг, повышать до 20 мг не ранее чем через 1 нед. Сертралин: начинать с 25–50 мг и повышать при необходимости максимум до 200 мг
	Полный эффект развивается через 4–8 нед.
Отмена	Пароксетин, флувоксамин, сертралин: отмена связана с парестезиями, тошнотой, головными болями, гриппоподобными симптомами в течение 1–7 дней после резкой отмены
Лекарственные взаимодействия	ИМАО **противопоказаны:** серотониновый синдром ↑ уровень ТЦА (пароксетин, флуоксетин) ↑ уровень карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина ↑ уровень галоперидола, клозапина (флувоксамин) ↑ уровень теофиллина (флувоксамин) ↑ уровень энкаинида, флекаинида **(избегать)**

серотонина *in vitro* приблизительно в 4 раза, а пароксетин – приблизительно в 80 раз сильнее, чем амитриптилин. Из 5 доступных в настоящее время (в США) СИОЗС пароксетин и циталопрам являются наиболее мощными ингибиторами обратного захвата серотонина. Тем не менее селективность – относительное понятие. Несмотря на то что СИОЗС более селективны, чем, например, ТЦА, все СИОЗС влияют и на другие нейромедиаторные системы,

Рис. 3–1. Химическая структура СИОЗС.

как минимум в умеренной степени. Например, *in vitro* показано, что пароксетин в высоких дозах (более 40 мг/сут.) может быть таким же, если не более мощным, ингибитором обратного захвата норадреналина, чем венлафаксин. Сертралин также блокирует обратный захват дофамина и может превосходить по этому показателю бупропион. Сходным образом, пароксетин может оказывать такой же антихолинергический эффект, как дезипрамин.

Свойство СИОЗС блокировать обратный захват нейромедиаторов повышает общий серотонинергический тонус как минимум за два этапа. Прежде всего СИОЗС значительно повышают доступность серотонина в синаптической щели. Тем не менее маловероятно, что этот эффект связан с антидепрессивной активностью, поскольку для СИОЗС характерно такое же отсроченное действие, как и у всех антидепрессантов. При повторном приеме препарата, однако, снижается чувствительность соматодендритных и терминальных серотониновых ауторецепторов 5-HT_{1A}, и динамика развития этого эффекта более тесно связана с антидепрессивным эффектом. Блокирование транспортного белка серотонина при длительном применении СИОЗС сопровождается повышением экспрессии нейротрофина. СИОЗС стимулируют транскрипцию нейротрофических факторов, включая нейротрофический фактор мозга. Усиление экспрессии нейротрофического фактора мозга, индуцированное антидепрессантами, стимулирует синаптогенез, нейрогенез и повышает устойчивость нейронов. Эти эффекты являются важным свойством СИОЗС и других классов антидепрессантов при их длительном применении.

В отличие от ТЦА, СИОЗС имеют относительно низкое сродство к гистаминовым (H_1, H_2), мускариновым и α_1-адренорецепторам. Хотя *in vitro* сертралин проявляет 25% сродства к α_1-адренорецепторам относительно имипрамина, это имеет небольшое клиническое значение. С другой стороны, пароксетин обладает слабой, но клинически значимой антимускариновой активностью. По степени антихолинергического аффинитета пароксетин практически эквивалентен дезипрамину. Тем не менее в целом селективность СИОЗС связана с очень благоприятным профилем побочных эффектов и высоким терапевтическим индексом. СИОЗС в основном метаболизируется ферментами печени, особенно изоферментом 2D6 цитохрома Р450 (табл. 3–1). Сертралин также метаболизируется изоферментом 3А3/4 цитохрома Р450. Только флуоксетин и сертралин имеют фармакологически активные метаболиты (табл. 3–2). Флуоксетин деметилируется с образованием норфлуоксетина, а сертралин превращается в *N*-десметилсертралин и гидроксикетон. В результате функциональный период полужизни флуоксетина и сертралина значительно больше, чем пароксетина и флувоксамина.

Период полужизни флуоксетина равен приблизительно 34 ч, а период полужизни норфлуоксетина – не менее 1 нед. Период полужизни сертралина составляет примерно 26 ч, тогда как его метаболита – от 48 до 72 ч. И у пароксетина, и у флувоксамина период полужизни в пределах 20 ч, а у циталопрама – 35 ч. При повторных дозах периоды полужизни всех СИОЗС, особенно пароксетина и флуоксетина значительно увеличивается, поскольку препараты ингибируют собственный метаболизм. Таким образом, функциональный период полужизни флуоксетина и норфлуоксетина при регулярном приеме приближается к 2–3 нед. Мониторинг уровня СИОЗС в плазме не оправдан в клинической практике. Индивидуальные различия концентрации СИОЗС в плазме настолько велики, что практически невозможно обнаружить корреляцию между эффективностью или токсичностью и уровнем препарата в плазме.

Таблица 3–1. Ингибирование изоферментов цитохрома P450 антидепрессантами

Фермент	Метаболизируемые препараты	Ингибирующие антидепрессанты
2D6	ТЦА (гидроксилирование) Бупропион Венлафаксин Тиоридазин Антиаритмики класса 1С β-блокаторы Пароксетин Рисперидон Кодеин Галоперидол Клозапин Бензтропин Перфеназин	Флуоксетин (норфлуоксетин) Сертралин (десметилсертралин) Пароксетин Флувоксамин
1A2	Кофеин Теофиллин Фенацетин ТЦА (деметилирование) Клозапин Диазепам	Флувоксамин
3A3/4	Алпразолам Триазолам ТЦА (деметилирование) Терфенадин Астемизол Карбамазепин Эритромицин Дексаметазон Циталопрам Эсциталопрам Циклоспорин	Флуоксетин Сертралин Флувоксамин Нефазодон
2C19	ТЦА (деметилирование) Варфарин Толбутамид Фенитоин Диазепам	Флуоксетин Флувоксамин Сертралин

Показания

СИОЗС показаны преимущественно для лечения большой депрессии, и их эффективность подтверждена во многих исследованиях. В большом количестве двойных слепых плацебо-контролируемых исследований установлено, что СИОЗС эффективны при легких и умеренных депрессиях в амбулаторной практике (Rickels K., Schweizer E., 1990). Результаты

Таблица 3–2. Фармакокинетика СИОЗС

СИОЗС	Период полужизни, ч	Метаболит и его период полужизни	Время достижения пиковой концентрации в плазме, ч	Процент связывания с белками плазмы
Флуоксетин	24–72	Норфлуоксетин, 7–14 дней	6–8	94
Сертралин	25	*N*-десметилсертралин, 2–3 дня	6–8	95
Пароксетин	<20	Нет	2–8	99
Флувоксамин	15	Нет	2–8	77
Циталопрам	35	Нет	4–6	91
Эсциталопрам	32	*S*-десметилциталопрам	5	56

некоторых исследований позволяют также считать, что СИОЗС эффективны и при лечении более тяжелых форм депрессии, хотя это их действие было предметом многолетних дискуссий (см. ниже). Так, S. A. Montgomery и соавт. (2007) пришли к выводу, что данные об эффективности эсциталопрама при тяжелой депрессии более убедительны, чем данные, полученные при лечении другими антидепрессантами. СИОЗС эффективны при атипичных депрессиях, в сочетании со стандартными антипсихотиками – при психотических депрессиях, а также в поддерживающей терапии при рекуррентной депрессии в исследованиях продолжительностью 1 год. СИОЗС также эффективны при хронической большой депрессии с дистимией. Некоторые врачи считают эти препараты средствами первого выбора при указанных расстройствах.

Тем не менее остается спорным вопрос о роли СИОЗС при более тяжелых депрессиях, в том числе меланхолических. В крупных метаанализах и рандомизированных контролируемых исследованиях не удалось показать значимого различия в эффективности СИОЗС и ТЦА при тяжелых депрессиях (Bielski R.J. et al., 2004; Hirschfeld R.M., 1999). При этом лишь в отдельных исследованиях СИОЗС участвовали пациенты с тяжелой депрессией, получавшие лечение в стационаре, причем в некоторых исследованиях, в которые такие пациенты включались, не проводилось прямого сравнения СИОЗС с более старыми препаратами, в частности ТЦА. В работах с очным сравнением препаратов показано, что пароксетин менее эффективен, чем кломипрамин в достижении ремиссии при терапии меланхолической депрессии в условиях стационара (Danish University Antidepressant Group, 1990), а также что флуоксетин значительно уступает в эффективности нортриптилину при лечении меланхолической депрессии у пожилых пациентов с заболеваниями сердца (Roose S.P. et al., 1994). В этих исследованиях эффект определяли не как уменьшение общей тяжести состояния, а как достижение

фактической ремиссии. В других исследованиях не обнаружено различий между ТЦА и СИОЗС при лечении пациентов с тяжелой депрессией в стационаре. Вопрос эффективности СИОЗС при тяжелых депрессиях остается нерешенным. В соответствии с накопленными данными, СИОЗС могут быть менее эффективными при тяжелой депрессии у пожилых больных, получающих лечение в стационаре, однако обладают более благоприятным профилем побочных эффектов, чем ТЦА и СИОЗС.

Второе показание к применению СИОЗС – ОКР. Эффективность кломипрамина (серотонинергического ТЦА) при ОКР была обнаружена в 1968 г. Затем стало очевидным, что другие серотонинергические препараты тоже эффективны при этом расстройстве, которое всегда плохо поддавалось терапии (Chouinard G. et al., 1990; Tollefson G.D. et al., 1994). Флувоксамин, флуоксетин, сертралин и пароксетин одобрены FDA для лечения ОКР, однако все СИОЗС эффективны при этом расстройстве. Дозы СИОЗС, требуемые для терапии ОКР, обычно выше, чем при депрессии, а эффект обычно развивается позднее.

Третье достаточно хорошо изученное показание к применению СИОЗС – расстройства пищевого поведения, прежде всего нервная булимия. Показано, что флуоксетин эффективен против цикла переедание – рвота у некоторых пациентов с булимией (Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992). СИОЗС также уменьшают потребление углеводов и расстройства настроения, связанные с нервной булимией и ожирением. Показано, что флуоксетин и сертралин оказывают умеренное влияние на массу тела и потребление пищи при ожирении. К сожалению, большинство пациентов, которые теряют массу тела во время приема флуоксетина, снова его набирают через некоторое время после отмены препарата. Данные о применении СИОЗС при классической нервной анорексии немногочисленны. В одном из исследований показано, что флуоксетин может быть эффективен при этом расстройстве (Kaye W.H. et al., 1991). В крупнейшем к настоящему времени контролируемом исследовании флуоксетина в профилактике рецидивов нервной анорексии не обнаружено превосходства флуоксетина перед плацебо (Walsh B.T. et al., 2006). Тем не менее в этом исследовании участвовали взрослые пациенты с затяжными формами заболевания, и можно предположить существование определенной подгруппы пациентов с анорексией, у которых на фоне приема СИОЗС наступает улучшение.

И наконец, СИОЗС играют важную роль в лечении большинства других тревожных расстройств, в том числе панического расстройства, социального тревожного расстройства, ГТР и ПТСР. Несмотря на то что пациенты с паническим расстройством могут быть чувствительны к активирующему влиянию некоторых СИОЗС, большинство хорошо переносит медленное повышение дозы. Например, сообщается, что при плохой переносимости начальной дозы флуоксетина 20 мг некоторыми пациентами во многих случаях эффект проявлялся при назначении препарата в стартовой дозе 5 мг/сут. (Schneier F.R. et al., 1990).

Согласно опубликованным данным, СИОЗС, включая циталопрам и флувоксамин, эффективны при панических атаках. Пароксетин, сертралин и флуоксетин одобрены FDA для лечения панического расстройства.

В 1999 г. пароксетин получил одобрение FDA для лечения социального тревожного расстройства. Предварительные данные подтверждают эффективность и других СИОЗС при этом расстройстве. В нескольких двойных слепых исследованиях показано, что пароксетин в дозах 20–50 мг/сут. превосходит плацебо по степени редукции симптомов, в том числе безотчетного страха и избегания межличностного взаимодействия. Более того, флуоксетин корректирует значительные нарушения адаптации, связанные с наиболее тяжелыми формами этого расстройства (Stein M.B. et al., 1998). В контролируемых клинических испытаниях была показана эффективность и других СИОЗС, включая эсциталопрам, в лечении социального тревожного расстройства, но эти препараты не получили одобрения для применения по данному показанию. В целом СИОЗС, по-видимому, при социальном тревожном расстройстве не менее эффективны, чем при большом депрессивном расстройстве. Однако, хотя социальное тревожное расстройство относится к более часто наблюдающимся тревожным расстройствам, его диагностируют и лечат реже, чем другие тревожные расстройства.

ПТСР сопряжено с различными коморбидными состояниями, чаще всего с депрессией и зависимостью от психоактивных веществ. С 1980-х годов СИОЗС используются для лечения некоторых симптомов ПТСР, включая депрессию, бессонницу, взбудораженность и ажитацию. Получены убедительные доказательства того, что флуоксетин, пароксетин и сертралин способствуют ослаблению этих симптомов и даже могут влиять на коморбидное злоупотребление психоактивными веществами. В 1999 г. сертралин стал первым препаратом, который получил одобрение FDA для лечения ПТСР. Многим пациентам с ПТСР для максимального эффекта требуются дозы сертралина свыше 100 мг/сут. Для пароксетина при ПТСР доза 20 мг так же эффективна, как 40 мг/сут.

СИОЗС должны быть эффективны при ГТР. Пароксетин и эсциталопрам уже получили одобрение FDA для применения по этому показанию. На фоне применения пароксетина в дозе 20–50 мг/сут. суммарный балл Шкалы тревоги Гамильтона снижается на 60%. В масштабных исследованиях эсциталопрама показана его эффективность при генерализованной тревоге.

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) – крайне дезадаптирующее ежемесячное расстройство, которым страдает приблизительно 3% женщин. В 1995 г. выполнено первое крупное исследование флуоксетина при ПМДР (Steiner M. et al., 1995), в котором подтверждена эффективность препарата в дозах 20 и 60 мг относительно плацебо в рамках 6 последовательных менструальных циклов. Эффект развивался в первом цикле после начала приема препарата. Впоследствии в нескольких исследованиях было подтвержден эффект СИОЗС, особенно флуоксетина и сертралина, при данном расстройстве. Оба эти препарата также с эффектом применялись прерывистыми циклами в лютеиновую фазу (Jermain D.M. et al., 1999). В 1999 г.

флуоксетин (Сарафем) стал первым препаратом, одобренным для лечения ПМДР.

Расстройства, в которых задействована серотонинергическая система, многочисленны, и потенциальный спектр показаний для СИОЗС неуклонно расширяется. СИОЗС эффективны в купировании гнева и импульсивной агрессии при некоторых расстройствах личности (Kavoussi R.J. et al., 1994; Rinne T. et al., 2002). Возможно, СИОЗС также способны облегчать определенные болевые расстройства, в частности при диабетической невропатии и фибромиалгии (Wolfe F. et al., 1994), однако в таких случаях, по-видимому, значительно более эффективны блокаторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Побочные эффекты

Как отмечалось ранее, СИОЗС безопаснее и лучше переносятся, чем их предшественники. В клинической практике наблюдалось множество случаев передозировки, однако они редко приносили вред. Фактически из 234 случаев передозировки флуоксетина с дозой до 1500 мг не было ни одного летального исхода, а более половины из них были абсолютно бессимптомными (Borys D.J. et al., 1992). Ни одному из пациентов не понадобилась помощь, помимо общеукрепляющих мероприятий. Умеренная передозировка (5–30 суточных доз) редко приводила к серьезным последствиям. Тем не менее описаны случаи смертельной передозировки СИОЗС. По данным одного анализа, 14 из 1000 случаев передозировки СИОЗС могут оказаться смертельными (McKenzie M.S., McFarland B.H., 2007). Однако во многих случаях передозировки эти препараты принимаются в сочетании с другими. И если считать, что частота летальной передозировки СИОЗС равна 0,14%, то она составит лишь долю частоты летальных передозировок ТЦА и также ниже частоты летальных исходов при передозировке венлафаксина. Самая распространенная причина смерти при передозировке СИОЗС – осложнения судорог или эпилептического статуса, что обычно связано с приемом тысяч миллиграммов (Barbey J.T., Roose S.P., 1998).

В ранних клинических исследованиях из-за побочных эффектов ТЦА выбыло приблизительно в 2 раза больше пациентов, чем из-за побочных эффектов СИОЗС. СИОЗС в основном лишены антихолинергических побочных эффектов, которые свойственны ТЦА. Более того, СИОЗС обычно не вызывают ортостатической гипотензии. В целом СИОЗС лучше переносятся больными, чем ИМАО и ИОЗСН. Это не означает, что все пациенты переносят СИОЗС лучше, чем препараты, относящиеся к другим классам антидепрессантов. Некоторые пациенты, для которых снижение половой функции при лечении СИОЗС является неприемлемым, отмечают менее выраженное ее нарушение при приеме, например, ИОЗСН, бупропиона или применении трансдермальной формы селегилина.

Наиболее частые причины прекращения приема СИОЗС на ранних этапах лечения – желудочно-кишечные симптомы, к которым относятся тошнота,

диарея, спазмы, изжога и др. В кишечнике расположены серотониновые рецепторы, в том числе 5-HT_3, действие на которые приводит к развитию желудочно-кишечных симптомов. В ранних исследованиях показано, что при использовании флуоксетина приблизительно у 20–30% пациентов развиваются побочные эффекты со стороны ЖКТ, хотя в клинической практике их частота значительно ниже. В ранних исследованиях флуоксетин обычно назначали в стартовой дозе 20 мг/сут., однако с повышением до 60 мг/сут. к концу первой недели. В клинической практике начальная доза 20 мг/сут. сохраняется в течение 20 нед., и тошнота при таком режиме приема возникает реже и менее интенсивна. Более того, побочные эффекты со стороны ЖКТ обычно уменьшаются в течение первых 2–4 недель лечения.

При помощи нескольких приемов можно уменьшить вызванные СИОЗС желудочно-кишечные расстройства. Во-первых, медленное наращивание дозы препарата. Начиная с половины или менее половины обычной стартовой дозы и медленно повышая дозу у чувствительных пациентов, можно добиться адаптации к препарату. Другая стратегия – принимать препарат во время еды. Наполненный желудок уменьшает выраженность некоторых желудочно-кишечных расстройств. Другие антагонисты 5-HT_3-рецепторов, например доласетрон (Анземет) и ондансетрон (Зофран), также несомненно полезны, однако они слишком дороги для рутинного использования. Миртазапин (Ремерон) является довольно сильным антагонистом 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторов и применяется в сочетании с СИОЗС. Онкологи и анестезиологи все чаще применяют миртазапин в связи с его меньшей стоимостью по сравнению с традиционными антагонистами 5-HT_3-рецепторов для подавления тошноты, появляющейся после операции и при проведении химиотерапии (Kast R.E., Foley K.F., 2007).

Другая группа побочных эффектов, связанных с СИОЗС, – явления активации ЦНС. Не менее 10–20% пациентов, принимающих СИОЗС, жалуются на бессонницу, повышенную возбудимость и взбудораженность в ходе лечения. Эти побочные эффекты отчасти прогнозируемы, учитывая селективное, но неспецифическое влияние СИОЗС на серотонинергическую передачу в ЦНС. Таким образом, СИОЗС влияют на широко представленные в ЦНС серотонинергические пути, некоторые из которых связаны с возбуждением ЦНС. Поэтому флуоксетин, который считается активирующим препаратом, следует принимать утром, тогда он с меньшей вероятностью вызывает бессонницу. Сходным образом, если у пациента развивается бессонница из-за СИОЗС, часто эффективно сместить прием препарата на первую половину дня. Иногда требуются умеренные дозы бензодиазепинов (например, клоназепам 0,5 мг 2 раза в день, алпразолам 0,25 мг 2 раза в день) в начале курса терапии, чтобы устранить ажитацию и бессонницу. Тразодон – другой часто применяемый препарат, который эффективен в дозе 50–100 мг на ночь при бессоннице, вызванной СИОЗС. Опубликованы клинические наблюдения успешного применения тразодона для усиления эффекта СИОЗС.

При этом у некоторых пациентов, получающих СИОЗС, развивается сонливость. В основном этот эффект развивается на фоне пароксетина. В случае

седации перенос приема препарата на 20:00 позволяет достичь пикового уровня в плазме в оптимальное для седации время суток (около 2:00). У некоторых пациентов на фоне приема СИОЗС развивается эмоциональное притупление или слабость на фоне ровного настроения. Для устранения этого эффекта Donald Klein рекомендует низкие дозы бромокриптина (2,5 мг 1–2 раза в день) или стимуляторы. Модафинил (Провигил) применяют для коррекции вызванной антидепрессантами сонливости. Модафинил – стимулятор с низким риском зависимости, одобренный FDA для лечения нарколепсии и идиопатической гиперсомнии. Нами обнаружено, что в дозе 100–200 мг утром модафинил устраняет сонливость, вызванную медикаментами (DeBattista C. et al., 2003). Кроме того, модафинил может помочь и при других симптомах депрессии, включая повышенную утомляемость и когнитивные нарушения. Армодафинил, правовращающий энантиомер модафинила, оказывает более длительное действие, чем модафинил, но имеет такое же значение в устранении побочных эффектов, вызываемых антидепрессантами.

С началом применения СИОЗС в 1900-х годах становится все более очевидным, что нарушение половой функции, связанное с лечением препаратами этой группы, представляет более серьезную проблему, чем полагали ранее.

Согласно предмаркетинговым исследованиям, частота половой дисфункции (задержки эякуляции, аноргазмии, импотенции и снижения либидо) составляет не менее 4%. Однако, в соответствии с более современными данными, этот показатель может достигать 30–40% для всех СИОЗС. Несмотря на то что некоторые пациенты адаптируются к побочным эффектам терапии, этот процесс занимает месяцы и даже годы. По некоторым источникам, пропуск дозы СИОЗС с коротким периодом полужизни, например пароксетина и сертралина, за 24 ч до предполагаемой сексуальной активности был эффективным у 50% пациентов. Длительный период полужизни флуоксетина делает этот подход нецелесообразным.

Описано несколько способов коррекции половой дисфункции, возникшей во время лечения (табл. 3–3), однако большинство из них мало изучены. Практически все сообщения об эффективности лекарственной коррекции половой дисфункции, связанной с СИОЗС, основаны на единичных наблюдениях или данных открытых исследований. Выполнено несколько контролируемых исследований, однако их результаты противоречивы. В одном из немногих опубликованных двойных слепых исследований показано, что частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов буспирон в дозе 20–60 мг/сут. эффективен при нарушениях половой функции, вызванных СИОЗС (Landén M. et al., 1999). Однако в другом двойном слепом исследовании буспирона при вызванной СИОЗС половой дисфункции его эффективность не подтвердилась (Michelson D. et al., 2000). В контролируемом исследовании миртазапин также оказался неэффективен, тогда как оланзапин, антагонист 5-HT_2-/D_2-рецепторов, превосходил плацебо по эффективности коррекции половой дисфункции (Michelson D. et al., 2002). В некоторых случаях оказывается эффективным перевод на бупропион (Walker P.W. et al., 1993) или добавление бупропиона в дозе 75–150 мг/сут. к СИОЗС (Ashton A.K., Rosen R.C., 1998; Hirshfeld R.M.,

Таблица 3–3. Препараты, применяемые для коррекции половой дисфункции, вызванной СИОЗС

Препарат	Доза	Исследования
Буспирон	20–60 мг/сут.	Landén M. et al., 1999; Norden M.J., 1994
Бупропион	75–150 мг/сут.	Ashton A.K., Rosen R.C., 1998; Labbate L.A., Pollack M.H., 1994; DeBattista C. et al., 2005
Силденафил	50–100 мг на ночь	Ashton A.K., Bennett R.G., 1999; Gupta S. et al., 1999; Nurnberg H.G. et al., 1999a, 1999b, 2008; Fava M. et al., 2006a
Тадалафил	10–20 мг	Segraves R.T. et al., 2007
Варденафил	10–20 мг	Rosen R.C. et al., 2006
Ginkgo biloba	60–240 мг/сут.	Wheatley D., 2004
Амантадин	100–300 мг/сут.	Balon R., 1996; Shrivastava R.K. et al., 1995
Ципрогептадин	4–12 мг на ночь	Aizenberg D. et al., 1995; Keller Ashton A. et al., 1997
Йохимбин	5,4 мг 3 раза в день	Jacobsen F.M., 1992; Price J., Grunhaus L.J., 1990

1999; Labbate L.A., Pollack M.H., 1994). В проведенном нами двойном слепом исследовании бупропиона как средства дополнительной терапии обнаружен эффект, заключающийся в улучшении настроения, но без признаков коррекции половой дисфункции при назначении препарата в фиксированной дозе 150 мг/сут. (DeBattista C. et al., 2005). Обнаружено слабое влияние бупропиона на развитие сексуального возбуждения; однако для улучшения половой функции требуются дозы 300 мг и выше. A.H.Clayton и соавт. (2004) обнаружили, что бупропион в дозе 150 мг 2 раза в день повышает половое влечение и интерес к сексуальной активности по некоторым показателям половой функции через 4 нед. терапии.

При половой дисфункции у мужчин, вызванной СИОЗС, силденафил (Виагра) значительно более эффективен, чем плацебо (Fava M. et al., 2006a; Nurnberg H.G. et al., 2001). Эффективность силденафила при сексуальных нарушениях, вызванных СИОЗС, кажется неожиданной, поскольку СИОЗС чаще снижают либидо и приводят к задержке оргазма, а не к нарушению эрекции. Тем не менее сообщается, что силденафил повышает общую сексуальную удовлетворенность как у женщин, так и у мужчин. В контролируемых испытаниях, проведенных на женщинах, силденафил в дозе 50–100 мг/сут. оказывал значимо более выраженный эффект, чем плацебо, улучшая половую функцию в целом у пациентов с побочными эффектами, вызванными лечением антидепрессантами (Nurnberg H.G. et al., 2008). Сходные препараты, например варденафил, так же эффективны при связанной с антидепрессантами половой дисфункции, по крайней мере у мужчин (Rosen R. et al., 2006). Ципрогептадин в дозе 4–12 мг/сут. может устранить некоторые

из нарушений половой функции. К сожалению, ципрогептадин может также редуцировать собственно антидепрессивный и антиобсессивный эффекты СИОЗС и вызвать седацию. Некоторым пациентам помогает α-адреномиметик йохимбин (Jacobsen F.M., 1992), однако он оказался неэффективным в контролируемых исследованиях (Michelson D. et al., 2002). Кроме того, йохимбин может вызывать тревогу у некоторых пациентов, и этот эффект оказывает противоположное действие. Сходным образом, в опубликованных клинических наблюдениях сообщается, что дофаминергические препараты, например амантадин, амфетамин и бромокриптин, могут быть эффективны у некоторых пациентов. Давно известное растение *Ginkgo biloba*, по некоторым данным, помогает корректировать нарушения половой функции, вызванные СИОЗС. Тем не менее могут потребоваться высокие дозы (например, 240 мг/сут.) этого препарата в течение нескольких недель, а такие дозы иногда вызывают расстройства ЖКТ, кровоточивость и спутанность сознания у пожилых. Как это часто бывает, в более тщательно спланированных контролируемых исследованиях не удалось подтвердить эффективность *Ginkgo biloba* при вызванной антидепрессантами половой дисфункции (Wheatley D., 2004). Учитывая недостаточное количество данных в пользу применения гинкго и вероятность побочных эффектов, мы не рекомендуем назначать этот препарат.

С СИОЗС связаны некоторые другие побочные эффекты, однако они менее значимы. У некоторых пациентов в начале лечения могут возникать головные боли, однако с другой стороны, СИОЗС эффективны в профилактике мигрени при длительном применении. Часто наблюдаются вегетативные симптомы, например потливость и сухость во рту. У некоторых пациентов потливость вызывает значительный дискомфорт. Основанные на отдельных наблюдениях подходы к коррекции потливости, вызванной СИОЗС, например применение β-блокаторов и антихолинергических препаратов, мало изучены. В таких случаях могут быть эффективны α_2-адренергические препараты. Может развиться дозозависимый тремор, который часто купируется пропранололом в умеренных дозах (10 мг 3 раза в день). Сухость во рту наблюдается у 20% пациентов, принимающих пароксетин, что отражает легкий антихолинергический эффект этого препарата.

Остается нерешенным вопрос о том, связано ли длительное применение СИОЗС с прибавкой массы тела. В целом трудно надежно связать повышение массы тела с лечением СИОЗС. После 1 года терапии СИОЗС масса тела либо не меняется, либо незначительно увеличивается. Из СИОЗС пароксетин в наибольшей степени связан с прибавкой массы тела, тогда как флуоксетин – в наименьшей.

M.H.Teicher и соавт. (1990) сообщают о появлении выраженных суицидальных намерений у 6 пациентов в начале терапии флуоксетином. Такое возможно и при лечении другими антидепрессантами. В последующих исследованиях и анализах объединенных данных не было обнаружено более тесной связи суицидальных намерений с приемом флуоксетина в сравнении с другими антидепрессантами (Beasley C. Jr et al., 1991). Кроме того, не обнаружено влияния флуоксетина на суицидальное поведе-

ние при булимии (Wheadon D.E. et al., 1992) или ОКР (Beasley C. Jr et al., 1992). Это свидетельствует о том, что провокация лечением суицидального поведения может быть артефактом, в большей степени связанным с депрессией, чем с препаратом. Тем не менее флуоксетин может вызвать ажитацию и сходные с акатизией побочные эффекты, и возможно, что у некоторых пациентов в депрессии усиливаются суицидальные тенденции при развитии таких побочных эффектов (Rothschild A.J., Locke C.A., 1991). A.J.Rothschild и C.A.Locke (1991) повторно назначали флуоксетин трем пациентам, которые ранее предпринимали суицидальные попытки на фоне терапии флуоксетином. У всех 3 пациентов развивалась тяжелая акатизия при повторном назначении препарата. В 2 из 3 случаев суицидальные намерения были ослаблены пропранололом. Таким образом, при появлении на фоне лечения суицидальных мыслей можно рекомендовать смену антидепрессанта на менее активирующий препарат, добавление к СИОЗС бензодиазепина (клоназепама или лоразепама) или β-блокатора. Некоторые пациенты, которые испытывали подобные явления во время приема ТЦА, не испытывают их при терапии флуоксетином.

Второй из авторов предыдущего издания нашей книги (J.O.Cole, M.D.) был одним из соавторов в исследовании навязчивых суицидальных мыслей, связанных с флуоксетином, выполненного M.H.Teicher и соавт. (1990); он считал, что в редких случаях это явление возможно. S.Fisher и соавт. (1993) в исследовании рецептурных назначений обнаружили, что у 0,5% пациентов, которым недавно был назначен флуоксетин, звонили в службу психологической помощи, чтобы сообщить о суицидальном вождении. Ни один из пациентов, которым был назначен тразодон, не сообщал о таком побочном эффекте. Редкое появление суицидальных мыслей, вызванных препаратом, – не повод для того, чтобы избегать назначения СИОЗС. В противоречивом обзоре FDA, посвященном антидепрессантам и суицидальным явлениям у детей, сообщается о повышении риска приблизительно на 3% в группе антидепрессанта и на 1,5% в группе плацебо. Это стало причиной публикации предупреждения о риске применения антидепрессантов у подростков и детей. Тем не менее повышение риска должно уравновешиваться исчезновением суицидальных мыслей, которое происходит у значительно большего числа пациентов во время приема антидепрессантов.

В исследованиях, проведенных после предупреждения FDA, в которых изучался риск суицидального поведения на фоне терапии антидепрессантами, не было получено подтверждения такой связи (Hammad T.A. et al., 2006a, 2006b; Kaizar E.E. et al., 2006; Simon G.E. et al., 2006; Søndergård L. et al., 2006a, 2006b). Заслуживает особого внимания исследование, выполненное G.E.Simon и соавт. (2006), в котором установлено, что риск суицидальных попыток был максимальным за месяц до назначения терапии. Аналогично анализ случаев самоубийств при наблюдении обычной выборки пациентов показал, что среди принимавших антидепрессанты риск суицида был достоверно ниже, чем среди тех, кто не лечился антидепрессантами, причем этот эффект не зависел от возраста, пола и парасуицидных эпизодов в анамнезе

(Cougnard A. et al., 2009). В более позднем инициированном FDA исследовании с участием 100 000 пациентов в возрасте 18–25 лет, занесенных в базу данных FDA, риск развития суицидального поведения составил 2% против 1% в группе плацебо. В более старшей группе повышения риска вообще не обнаружено, а в группе пожилых больных суицидальный риска значительно снижался. Тем не менее, возможно, существует небольшая подгруппа пациентов с повышенным риском суицидального поведения во время приема антидепрессантов (например, пациенты юношеского возраста). Это могут быть пациенты с латентным БАР, у которых развивается ажитация во время приема антидепрессантов и появляется активность, достаточная для того, чтобы осуществить суицидальные намерения до того, как значительно улучшится настроение.

Мы по-прежнему рекомендуем применять эти препараты как у детей и подростков, так и у взрослых, однако с необходимыми предосторожностями и наблюдением. Ввиду накопления сообщений о побочных эффектах пароксетина у детей, не следует его использовать в качестве препарата первого выбора у пациентов детского возраста.

Передозировка

Популярность СИОЗС отчасти основана на их безопасности при передозировке (Barbey J.T., Roose S.P., 1998). За последние 20 лет зафиксированы тысячи случаев передозировки, однако лишь немногие из них были передозировками только СИОЗС с летальным исходом. В 2003 г. в США было зарегистрировано 55 977 случаев передозировки СИОЗС. В 106 из них наступил летальный исход, причем многие из умерших пациентов принимали одновременно другие вещества (McKenzie M.S., McFarland B.H., 2007). Наибольшее число смертельных передозировок связано с флуоксетином, первым и наиболее часто используемым СИОЗС в США. Умеренная передозировка (до 30 суточных доз) обычно сопровождается лишь незначительными симптомами. Наиболее частые симптомы тяжелой передозировки включают тошноту, рвоту, тремор и седацию. В очень высоких дозах (более 75 суточных доз) развиваются более тяжелые побочные эффекты, сердечно-сосудистые нарушения, судороги, изменение или нарушение сознания.

Наиболее частая причина смерти при передозировке СИОЗС – осложнения эпилептического статуса и сердечно-сосудистые нарушения, например аритмии.

В большинстве смертельных случаев наблюдалась одновременная передозировка многих веществ, особенно алкоголя или препаратов, метаболизируемых изоферментом 2D6 системы цитохрома P450, например ТЦА (Dalfen A.K., Stewart D.E., 2001).

При передозировке СИОЗС обычно требуется только промывание желудка и общеукрепляющие меры в реанимационной палате. При тяжелой передозировке или сочетании с другими препаратами может потребоваться мониторирование сердечной деятельности или лечение судорог.

Лекарственные взаимодействия

Риск тяжелых последствий лекарственных взаимодействий при терапии СИОЗС достаточно низок. Тем не менее возможно взаимодействие нескольких типов. Наиболее серьезное из них – взаимодействие с ИМАО. Зарегистрированы случаи серотонинового синдрома с летальным исходом при политерапии СИОЗС и ИМАО, даже когда препараты не применялись одновременно. В двух из этих случаев после отмены флуоксетина с небольшим интервалом был назначен ИМАО. Поэтому после отмены СИОЗС требуется длительный период без приема препарата перед назначением ИМАО (см. «Отмена»). Серотониновый синдром плохо поддается лечению. При терапии серотонинового синдрома наиболее важно отменить вызвавшие его препараты и начать лечебные мероприятия, в том числе при необходимости снизить температуру тела. Кроме того, в более легких случаях при наличии миоклонических подергиваний может быть эффективным ципрогептадин в дозе 16 мг/сут. Также можно применять дантролен (см. гл. 10 «Терапия в отделениях неотложной помощи»).

Взаимодействие другого типа обусловлено способностью СИОЗС конкурентно подавлять изоферменты системы цитохрома P450 (см. табл. 3–1). В большей степени такие взаимодействия СИОЗС связаны с подавлением фермента 2D6. Многие препараты метаболизируются этим ферментом, в том числе ТЦА, антиаритмические препараты класса 1C, некоторые β-блокаторы, бензтропин и многие антипсихотические препараты. Большинство СИОЗС могут ингибировать фермент 2D6, что приводит к повышению концентрации других препаратов в плазме. Например, флуоксетин в 8 раз повышает концентрацию ТЦА в плазме при одновременном приеме препаратов. В мольных соотношениях флуоксетин, пароксетин и сертралин практически в одинаковой степени конкурентно ингибируют ферменты 2D6, тогда как циталопрам (и эсциталопрам) и флувоксамин значимо не ингибируют этот фермент. Sheldon Preskorn из Канзасского университета сообщает, что доза флуоксетина 20 мг повышает концентрацию дезипрамина в несколько раз больше, чем 50 мг сертралина. Тем не менее в других исследованиях показано, что более высокие дозы сертралина (например, 150 мг/сут.) могут значительно повысить уровень дезипрамина. Флувоксамин в 10 раз меньше подавляет фермент 2D6, чем другие СИОЗС, однако у 2 пациентов он вызывал двукратное повышение концентрации амитриптилина и у еще одного пациента семикратное повышение концентрации кломипропина (Bertshy G. et al., 1991). По отдельным наблюдениям, флувоксамин также может значительно повышать концентрацию клозапина, вероятно за счет подавления фермента 1A2 цитохрома P450. Таким образом, при сочетании любых СИОЗС с препаратами, метаболизм которых протекает преимущественно с участием фермента 2D6, следует соблюдать осторожность, поскольку может повышаться токсичность одновременно принимаемого вещества. Например, при комбинированном применении любого ТЦА с СИОЗС необходимо контролировать уровень ТЦА в плазме и показатели ЭКГ. Тем не менее

в гериатрическом исследовании G.M.Murphy и соавт. (2003) не обнаружено связи между определенными аллелями 2D6 и риском выбывания из исследования из-за побочных эффектов, даже если пациенты принимали препараты, которые известны как субстраты фермента 2D6.

Несмотря на то что 2D6 изучен больше других ферментов цитохрома Р450, известно не менее 5 других ферментов, и, как отмечалось ранее, СИОЗС могут конкурентно ингибировать некоторые из них. Флувоксамин ингибирует фермент 1А2, который отвечает за метаболизм теофиллина, кофеина, некоторых бензодиазепинов и галоперидола. Поэтому обоснованно применять более низкие дозы теофиллина при астме у пациентов, принимающих флувоксамин. Кроме того, флувоксамин ингибирует фермент 3А3/4, который также метаболизирует часто используемые препараты, например алпразолам, триазолам и тразодон. Сообщают о развитии сонливости при одновременном приеме СИОЗС и алпразолама, однако не наблюдается выраженных реакций. Одно время считалось, что H_2-блокаторы вступают в особенно неблагоприятные взаимодействия, однако это не подтвердилось.

Из СИОЗС в настоящее время наименьший потенциал фармакокинетического взаимодействия проявляют циталопрам и эсциталопрам. Они слабо ингибируют не только изофермент 2D6 цитохрома Р450, но и изоферменты 3А3/4, 1А2 и 2С19. Наряду с венлафаксином циталопрам связан с низким риском лекарственного взаимодействия, что делает его популярным в гериатрической практике.

Дозы и способы введения

Одним из факторов большой популярности СИОЗС является то, что начальная доза препарата часто совпадает с оптимальной терапевтической (табл. 3–4). При свойственном антидепрессантам латентном периоде действия СИОЗС обычно не требуют длительного титрования дозы, как ТЦА или ИМАО.

Обычно флуоксетин назначают в дозе 20 мг, а максимальная рекомендуемая доза – 60 мг/сут. В анализе данных по эффективности и в двойных слепых исследованиях флуоксетина при большой депрессии выявлено, что флуоксетин проявляет максимальный эффект в дозе 20–40 мг/сут. и меньший – в дозе 60 мг/сут. Фактически доза 60 мг менее эффективна и вызывает больше побочных эффектов, чем дозы 20–40 мг/сут. Поскольку доза 20 мг часто оказывается эффективной и препарат имеет долгий период полужизни, в итоговых рекомендациях производителя указана начальная доза 20 мг/сут. в течение 3 нед. с последующим повышением при необходимости до 40–80 мг/сут. В случаях значительной психомоторной заторможенности требуется не менее 40 мг/сут. У других пациентов может быть эффективна доза 10 мг/сут. В настоящее время препарат выпускается в капсулах по 10, 20 и 40 мг, таблетках по 10 и 20 мг и в суспензии. В форме суспензии можно получить дозу 2 мг/сут., что особенно удобно при плохой переносимости более высоких доз. При отсутствии ответа на низкую дозу (20 мг) можно повысить ее до 40–60 мг/сут. (Fava M. et al., 1994).

Несколько лет назад была выпущена форма 90 мг для приема 1 раз в неделю. Эта форма разработана как эквивалент ежедневному приему 20 мг и предназначалась только для поддерживающей терапии. Некоторые пациенты предпочитают принимать 1 капсулу не каждый день, а 1 раз в неделю. Прием 1 капсулы 90 мг 1 раз в 3 дня эквивалентен 40 мг/сут. Некоторые пациенты вместо ежедневного приема дозы 40 мг предпочитают 2 капсулы 90 мг 1 раз в неделю в один и тот же день недели. (Однако не доказано, что прием 2 капсул 90 мг соответствует 40 мг/сут.). Тем не менее прием препарата каждые 3 дня уменьшает побочные эффекты. Прием еженедельной формы флуоксетина каждые 3 дня хорошо переносится. Режим дозирования пароксетина похож на таковой для флуоксетина с начальной дозой 20 мг/сут. В настоящее время выпускаются таблетки с немедленным высвобождением по 10, 20, 30 и 40 мг. Таблетки можно делить, и при плохой переносимости целой таблетки дозу можно уменьшить вдвое на 2–3 нед. При отсутствии ответа дозу можно повышать каждую неделю на 10–20 мг/сут. до достижения максимальной дозы 50 мг/сут. Известно, что при более тяжелых депрессиях требуются более высокие дозы (30–50 мг/сут.). Пароксетин с контролируемым высвобождением (CR) в настоящее время выпускается в таблетках по 12,5; 25 и 37,5 мг, что эквивалентно таблеткам с немедленным высвобождением по 10; 20 и 30 мг соответственно. (В определенный момент после выхода последнего издания руководства форма CR была изъята с рынка из-за проблем с контролем качества на производстве.)

Циталопрам принимают в дозе 20–60 мг/сут. Новая версия циталопрама под названием эсциталопрам (Элицея) действует эффективнее и назначается в дозе 10–20 мг/сут. Побочные эффекты эсциталопрама в дозе 20 мг/сут. полностью соответствуют таковым у циталопрама в дозе 40 мг/сут.

Диапазон доз сертралина несколько шире, чем флуоксетина, пароксетина и циталопрама. Кроме того, более линейный характер кривой доза – эффект отличает сертралин от других СИОЗС, у которых эта кривая имеет относительно плоскую форму. Терапию обычно начинают с 50 мг/сут., однако, как и для других СИОЗС, иногда требуется более низкая начальная доза. Дозу 50 мг/сут. можно сохранять в течение 2 нед. и при отсутствии ответа можно повышать ее каждую неделю на 50 мг/сут. до максимальной дозы 200 мг/сут. Сертралин выпускают в таблетках по 25; 50 и 100 мг, а также в форме концентрата. Стоимость таблетки не зависит от дозы. Таким образом, экономичнее покупать таблетки 100 мг и делить их пополам, чтобы получить 50 мг/сут.

Флувоксамин (Феварин) имеет более широкий диапазон доз. Обычно начинают с 50–100 мг/сут. Поскольку у флувоксамина короткий период полувыведения, дозы выше 100 мг/сут. требуют дробного введения для оптимальной доступности. В предмаркетинговых исследованиях большинству пациентов с большой депрессией требовались дозы 100–200 мг/сут. Тем не менее некоторые отвечают только на дозу 300 мг/сут. Рекомендуемая начальная доза флувоксамина CR составляет 100 мг/сут. и принимается на ночь. Как и при лекарственной форме с немедленным высвобождением препарата, максимальная доза флувоксамина CR составляет 300 мг/сут., но его можно принимать 1 раз в сутки.

Таблица 3–4. СИОЗС и другие антидепрессанты: названия, формы выпуска, дозировки и диапазон доз

Международное название	Торговое название	Формы выпуска[a] и дозировки	Стандартные терапевтические дозы (мг/сут.)[b]
СИОЗС			
Циталопрам	Целекса	Таблетки: 10; 20; 40 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 240 мл)	20–40
Эсциталопрам	Элицея Элицея Ку-таб	Таблетки: 10 мг Таблетки, диспергируемые в полости рта: 10 мг	
Флуоксетин	Прозак	Капсулы: 10; 20; 40 мг Капсулы (еженедельный прием): 90 мг Раствор для приема внутрь: 20 мг/5 мл (флакон 120 мл) Таблетки: 10; 20 мг	20–60
Флувоксамин	Феварин Лувокс CR	Таблетки: 25; 50; 100 мг Таблетки: 100; 150 мг	100–200
Пароксетин	Паксил Паксил CR (с контролируемым высвобождением)	Таблетки: 10; 20; 30; 40 мг Суспензия для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 250 мл) Таблетки: 12,5; 25; 37,5 мг	20–50
Сертралин	Золофт	Таблетки: 25; 50; 100 мг Концентрат для приема внутрь: 20 мг/мл (флакон 60 мл)	50–200
5-HT_2-антагонисты			
Нефазодон	Только дженерик	Таблетки: 50; 100; 150; 200; 250 мг	300–500
Тразодон	Только дженерик	Таблетки: 50; 100; 150[c]; 300[c] мг	150–300
	Олептро (замедленного высвобождения)	Таблетки (с риской): 150; 300 мг	150–375

Таблица 3–4 (*окончание*)

Международное название	Торговое название	Формы выпуска[a] и дозировки	Стандартные терапевтические дозы (мг/сут.)[b]
Другие			
Бупропион	Веллбутрин и дженерик Веллбутрин SR (замедленного высвобождения) Веллбутрин XL (пролонгированного высвобождения)	Таблетки: 75; 100 мг Таблетки: 100; 150; 200 мг Таблетки: 150; 300 мг	200–450
Миртазапин	Ремерон	Таблетки: 7,5; 15; 30; 45 мг Растворимые таблетки: 15; 30; 45 мг	15–45
Вортиоксетин	Бринтелликс	Таблетки: 5; 10; 20 мг	10–20
Вилазодон	Виибрид	Таблетки: 10; 20; 40 мг	40
СИОЗС			
Венлафаксин	Эффексор Эффексор XR (с замедленным высвобождением) и дженерик	Таблетки: 25; 37,5; 50; 75; 100 мг Капсулы: 37,5; 75; 150 мг	75–375
Десвенлафаксин	Престик	Таблетки (замедленного высвобождения): 50; 100 мг	50–100
Дулоксетин	Симбалта	Капсулы: 20; 30; 60 мг	60–120
Левомилнаципран	Фетзима	Капсулы: 20; 40; 80; 120 мг	40–120
Милнаципран[d]	Савелла	Таблетки: 12,5; 25; 50; 100 мг	100–200

Примечание. 5-HT_2 – серотониновый рецептор типа 2.

[a] Не выпускается в инъекционной форме.

[b] Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (даже меньшие, чем нижняя граница приведенного здесь диапазона); в других случаях могут потребоваться более высокие дозы.

[c] Тразодон также выпускается в форме делимых таблеток 150 и 300 мг.

[d] Одобрен для лечения фибромиалгии; приведены дозы, назначаемые при этом заболевании.

Отмена

Симптомы отмены СИОЗС наблюдаются реже, чем при отмене ТЦА, однако в нескольких сообщениях о случаях из практики и двойных слепых исследованиях показано, что при резкой отмене некоторых СИОЗС, особенно короткого действия (пароксетин, сертралин и флувоксамин), может наблюдаться синдром отмены.

Наиболее часто синдром отмены СИОЗС представлен гриппоподобным состоянием со слабостью, тошнотой и головной болью в течение 2–7 дней после отмены препарата. При резкой отмене также наблюдаются парестезии, головокружение, ажитация и возобновление депрессии. Механизм, лежащий в основе этого явления, неясен. Из-за более выраженного влияния пароксетина на переносчик серотонина, более короткого периода полужизни и антихолинергических свойств симптомы отмены при прекращении приема пароксетина развиваются чаще, чем при остановке терапии другими СИОЗС. Очень длительный период полужизни флуоксетина и средний по длительности период полужизни циталопрама снижают риск симптомов отмены при завершении их приема. Из всех СИОЗС резкая отмена без риска осложнений возможна только для флуоксетина. Тем не менее короткодействующие СИОЗС лучше отменять после медленного снижения дозы в течение нескольких недель, особенно если в начале терапии повышение дозы было медленным из-за побочных эффектов. Обоснованно снижать дозу на 25% в неделю для доз выше 30 мг пароксетина, 100 мг сертралина и 150 мг флувоксамина. Если длительность курса терапии не превышает 4 нед., возможно более быстрое снижение дозы.

При возникновении симптомов отмены прежде всего можно вернуться к предыдущей высокой дозе, а затем снижать ее более медленно. Часто после возобновления приема препарата симптомы отмены редуцируются в течение 48 ч. Иногда при выраженных симптомах отмены препарат с коротким периодом полужизни, например пароксетин, заменяют на препарат с длительным периодом полужизни, например флуоксетин. Однако убедительных доказательств эффективности и безопасности такого подхода не получено.

При назначении ИМАО после отмены СИОЗС длительность интервала без терапии зависит от периода полужизни препарата и его метаболитов. Для флуоксетина производитель рекомендует интервал 5 нед. между отменой флуоксетина и назначением ИМАО. Этот период в 5 раз больше, чем период полужизни активного метаболита флуоксетина – норфлуоксетина. Можно предположить, что достаточен более короткий период (например, 3 нед.), однако соответствующих данных нет. Для других СИОЗС, которые имеют более короткий период действия, чем флуоксетин, может быть достаточным 2-недельный период без лечения. При переходе с ИМАО на СИОЗС рекомендуется интервал в 2 нед. Часто у врачей возникает вопрос: имеет ли смысл при неэффективности одного СИОЗС переводить пациента на другой СИОЗС? Несмотря на то что в практике перевод с одного СИОЗС на другой встречается часто, число проспективных исследований крайне мало. Однако установлено, что при непереносимости одного СИОЗС может быть

эффективен другой. W. A. Brown и W.Harrison (1995) сообщают, что пациент может отвечать на сертралин и не отвечать на флуоксетин. На данный момент крупнейшее исследование, посвященное вопросу замены одного СИОЗС на другой, – исследование STAR*D (Rush A.J. et al., 2006). В этом исследовании 727 пациентов, которые не достигли ремиссии на фоне приема циталопрама, были переведены на сертралин, венлафаксин или бупропион. Частота достижения ремиссии и эффекта при переводе на сертралин были такими же, как при переводе на венлафаксин и бупропион. При том, что открытый дизайн исследования мог быть причиной сходства результатов сравнения, эти данные подтверждают, что смена препаратов внутри класса СИОЗС так же целесообразна, как замена между представителями разных классов антидепрессантов. M. E. Thase и соавт. (1997) обнаружили, что пациенты, у которых не наблюдалось эффекта от исходного курса сертралина, часто отвечают на флуоксетин. У 50% пациентов, которые не реагируют на один СИОЗС, наблюдается ответ на другой препарат этого класса. Тем не менее пациенты с меланхолической депрессией, которые не отвечают на адекватные дозы одного СИОЗС, со значительно меньшей вероятностью реагируют на другие СИОЗС. В подобных исследованиях E.Sacchetti и соавт. (1994) обнаружили, что пациенты с рекуррентной большой депрессией с большей вероятностью отвечают на тот же СИОЗС, который был эффективен во время предыдущего обострения, а не на другие СИОЗС. Например, если в терапии предыдущего депрессивного эпизода у пациента был эффективен флуоксетин, то он с вероятностью 90% будет так же эффективен и во время следующих эпизодов, тогда как вероятность эффективности флувоксамин оценивается лишь в 50%. Однако по сведениям в публикации неясно, было ли исследование слепым. В практике известно, что многие пациенты начинают с приема одного СИОЗС, а затем принимают другие препараты этой группы. По результатам ретроспективного анализа, не менее 25% пациентов, которые получают один СИОЗС, впоследствии переводятся на другой СИОЗС (Nurnberg H.G. et al., 1999c). Авторы приходят к выводу, что СИОЗС не являются взаимозаменяемыми, поскольку пациенты, которые меняют препараты этого класса из-за неэффективности или плохой переносимости, могут обнаруживать эффект других СИОЗС или хорошо переносить их. Сходным образом, в другом исследовании 91% пациентов, которые не переносили флуоксетин, хорошо переносили сертралин (Brown W.A., Harrison W., 1995).

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин, левомилнаципран и милнаципран)

Венлафаксин (Эффексор) (рис. 3–2) – фенилэтиламин, который был выпущен на рынок США в 1994 г. В 1998 г. он стал доступен в форме с пролонгированным высвобождением (Эффексор XR), который принимают 1 раз в сутки. Наряду с показаниями FDA для лечения депрессии и социофобии, Эффексор XR стал первым антидепрессантом, одобренным для лечения ГТР.

Венлафаксин

Дулоксетин

Десвенлафаксин

Левомилнаципран

Милнаципран

Рис. 3–2. Химическая структура ИОЗСН (венлафаксина, десвенлафаксина, дулоксетина, левомилнаципрана и милнаципрана).

За последние несколько лет венлафаксин приобрел популярность как препарат, сопоставимый с ТЦА по эффективности и механизму действия, но без побочных эффектов и токсичности, свойственных ТЦА. В 2008 г. основной его метаболит – десметилвенлафаксин – стали применять для лечения большого депрессивного расстройства. Десвенлафаксин является более сильным ИОЗН по сравнению с венлафаксином, но уступает дулоксетину.

Дулоксетин (Симбалта) был выпущен в 2004 г. после длительной задержки. Подобно венлафаксину и десвенлафаксину, он имеет слабое сродство к рецепторам других нейромедиаторов, например мускариновым или гистаминовым. Тем не менее он является относительно более мощным ИОЗН, чем венлафаксин. Приводит ли эта высокая мощность к более выраженному эффекту, пока неясно. Вначале мы воспринимали дулоксетин как антидепрессант, который станет препаратом первого ряда при депрессиях с такими коморбидными состояниями, как боль или реакция на стресс. Дулоксетин также должен был стать препаратом первого ряда при тяжелых депрессивных состояниях, включая меланхолические и психотические депрессии. Мы предполагаем, что он будет играть важную роль в лечении резистентных депрессий. Со временем ИОЗСН стали препаратами выбора и при лечении относительно нетяжелых эпизодов депрессии. Четвертый препарат класса ИОЗСН милнаципран (Савелла) был одобрен в США в 2009 г. для лечения фибромиалгии. Возможность лечения им большого депрессивного расстройства была изучена во многих преимущественно европейских рандомизированных контролируемых испытаниях, однако были получены противоречивые результаты. В 2013 г. левомилнаципран, активный энантиомер милнаципрана, был разрешен для лечения большого депрессивного расстройства.

Фармакологические эффекты

В отличие от СИОЗС, мощный 5-НТ-блокирующий эффект венлафаксина дополняется легким ингибирующим влиянием на транспортный белок норадреналина. В типичных случаях для получения клинического эффекта, связанного с подавлением обратного захвата норадреналина, этот препарат необходимо назначать в дозе более 150 мг/сут. Дулоксетин, напротив, является мощным ингибитором обратного захвата и серотонина, и норадреналина, в то время как десвенлафаксин является более сильным ингибитором транспортного белка норадреналина, чем венлафаксин, но более слабым, чем дулоксетин.

ИОЗСН также отличаются от СИОЗС рядом других фармакологических эффектов. Например, ИОЗСН вызывают быстрое уменьшение количества связанного с β-адренорецепторами цАМФ (циклического аденозинмонофосфата). Этот эффект может коррелировать с более ранним началом действия ИОЗСН, что было подтверждено в некоторых предмаркетинговых исследованиях. Кроме того, венлафаксин и десвенлафаксин слабее связываются с белками (27%), чем другие антидепрессанты, что, предположительно, может снизить вероятность отщепления прочно связывающихся с белками препаратов, например варфарина и фенитоина. Оба препарата, венлафаксин и десвенлафаксин, как циталопрам и эсциталопрам, отличаются малой вероятностью лекарственных взаимодействий, поскольку не подавляют ни один из ферментов цитохрома P450 в печени. Однако в то время как венлафаксин является субстратом фермента CYP2D6, десвенлафаксин к таковым не относится. Поэтому на метаболизм десвенлафаксина препараты,

ингибирующие (например, флуоксетин) или индуцирующие (карбамазепин) CYP2D6, не влияют. По существу десвенлафаксин почти не подвергается метаболизации в печени. По сравнению с другими антидепрессантами разрушающее воздействие на него печени выражено в наименьшей степени. Милнаципран также незначительно метаболизируется печенью. Как милнаципран, так и левомилнаципран имеют более короткий период полувыведения и в меньшей степени связываются с белками, чем венлафаксин. Кроме того значительная часть милнаципрана и левомилнаципрана выделяется почками в неизмененном виде. Левомилнаципран подвергается деметилированию ферментом CYP3A3/4. Оба препарата хорошо всасываются при приеме внутрь.

Показания

ИОЗСН эффективны как в амбулаторной терапии большой депрессии, так и при лечении меланхолической депрессии в стационаре. Учитывая, что вопрос об эффективности СИОЗС при более тяжелых депрессиях в стационаре пока не решен, ИОЗСН представляют собой безопасную и эффективную альтернативу ТЦА при меланхолической депрессии. В одном из исследований показано, что венлафаксин значительно превосходит флуоксетин по эффективности в терапии меланхолической депрессии (Clerc G.E. et al., 1994). Аналогичные исследования показали, что дулоксетин может оказаться более эффективным в достижении ремиссии, чем СИОЗС, однако другие исследования не подтвердили этих данных (Khan A. et al., 2011).

Подобно венлафаксину, дулоксетин является эффективным антидепрессантом и в некоторой степени также может превосходить по эффективности СИОЗС. В нескольких, но не всех двойных слепых исследованиях подтверждена эффективность дулоксетина, особенно в достижении ремиссии в сравнении с плацебо. В 9-недельном исследовании дулоксетин в дозе 60 мг 1 раз в сутки сопоставлялся с плацебо при большой депрессии. К концу 9-й недели 44% из 23 пациентов, получавших дулоксетин, достигли ремиссии, тогда как в группе плацебо ремиссия отмечалась у 16% из 122 пациентов (Detke M.J. et al., 2002). Во втором исследовании 173 пациента рандомизированы в группы терапии дулоксетином до 120 мг/сут., флуоксетином 20 мг/сут. или плацебо в течение 8 нед. Дулоксетин чаще обеспечивал эффект и ремиссию, чем флуоксетин и плацебо (Goldstein D. et al., 2002).

Десвенлафаксин показан только для лечения большого депрессивного расстройства. Его эффективность при большом депрессивном расстройстве сравнима с таковой ИОЗСН. В частности, эффективными при этом заболевании оказались дозы 50–400 мг/сут. При этом высокие дозы ненамного превосходили по клиническому эффекту низкие, но вызывали больше побочных эффектов. В связи с этим доза 50 мг/сут. признана стандартной для десвенлафаксина (Lohoff F.W., Rickels K., 2008).

Второе показание для назначения Эффексора XR и дулоксетина, одобренное FDA, – это ГТР. Во всех 5 опубликованных на сегодня контролируемых исследованиях Эффексора (венлафаксина) XR при ГТР показано преиму-

щество этого препарата перед плацебо, а в некоторых из них – и перед препаратом сравнения, например буспироном (Davidson J.R. et al., 1999; Diaz-Martinez A. et al., 1998). В некоторых исследованиях показано, что относительно низкие дозы Эффексора XR (75–150 мг/сут.) достаточно эффективны при ГТР и у большинства пациентов наблюдается определенное улучшение уже через 2 нед. лечения с последующим нарастанием эффекта в течение следующих 6 недель терапии. В исследовании длительностью более 6 мес. установлено значительное превосходство Эффексора XR по эффективности в сравнении с плацебо, при этом у многих пациентов отмечалось дальнейшее улучшение после стартовой положительной реакции на препарат (Gelenberg A.J. et al., 2000). Венлафаксин XR одобрен для лечения социального тревожного расстройства (Altamura A.C. et al., 1999; Lenderking W.R. et al., 1999). Сходным образом, венлафаксин обнаруживает определенную эффективность при ПТСР, включая случаи резистентности к СИОЗС (Hamner M.B., Frueh B.C., 1998).

Эффективность дулоксетина при ГТР примерно такая же, как венлафаксина. В трех опорных исследованиях с использованием Шкалы Гамильтона для оценки тревоги, проведенных в общей сложности на 800 пациентах с ГТР, было показано, что дулоксетин по сравнению с плацебо вызывает более выраженное улучшение и чаще приводит к ремиссии. Дулоксетин оказывал эффект в дозе 60–120 мг/сут., но более высокие дозы необязательно были эффективнее низких (Rynn T. et al., 2008).

Поскольку по механизму действия ИОЗСН похожи на ТЦА, ИОЗСН также применяются при некоторых болевых синдромах. Выполнены исследования эффектов венлафаксина при невропатических болях, фибромиалгии и других хронических болевых состояниях (Davis J.L., Smith R.L., 1999; Kiayias J.A. et al., 2000; Pernia A. et al., 2000). Показано, что при хронических болях венлафаксин не уступает по эффективности ТЦА и превосходит СИОЗС. В таких случаях часто требуются дозы венлафаксина свыше 150 мг/сут. Дулоксетин также эффективен при некоторых соматических и болевых симптомах. В исследовании M.J.Detke и соавт. (2002) терапия дулоксетином сопровождалась не только улучшением настроения, но и значительным ослаблением болей в плечах, спине и другой локализации, которые препятствовали повседневной деятельности пациентов. Вероятнее всего, как и в случае ТЦА, купирование боли не связано с уменьшением выраженности депрессии. Действительно, в специальных исследованиях показана высокая эффективность дулоксетина в терапии диабетической невропатии, и препарат одобрен для лечения невропатии вскоре после его одобрения в качестве антидепрессанта.

В 2008 г. дулоксетин явился вторым препаратом (после прегабалина), одобренным для лечения фибромиалгии. В двух опорных исследованиях, охвативших около 900 пациентов, на основании опросников, заполняемых пациентами на 3-м месяце терапии, было показано, что дулоксетин в дозе 60 или 120 мг/сут. уменьшает боль. В одном из этих исследований было отмечено стойкое облегчение боли при фибромиалгии при 6-месячном

лечении дулоксетином (Russell I.J. et al., 2008). Компания «Lilly», которая производит дулоксетин, дополнительно получила одобрение на выпуск этого препарата для применения при скелетно-мышечной боли на основании результатов двух исследований, проведенных на пациентах с болью в коленном суставе, связанной с артрозом, и одного исследования с участием пациентов с хронической болью в спине. Милнаципран в течение нескольких лет применялся в Европе для лечения хронической боли, а в США в январе 2009 г. был одобрен для лечения фибромиалгии. Контролируемые испытания милнаципрана показали довольно выраженное уменьшение боли при фибромиалгии, а также связанное с этим улучшение сна и когнитивной функции. Компания-производитель десвенлафаксина изучает также возможность применения десвенлафаксина при различных болевых синдромах. Первые исследования показали, что десвенлафаксин, возможно, целесообразно назначать при невропатической боли, однако это свойство препарата не подтвердилось при длительных исследованиях. Неудивительно, что венлафаксин также оказывал улучшение при хронических болевых синдромах, включая невропатическую боль в контролируемых испытаниях при сахарном диабете.

Эффекты ИОЗСН изучались и при других расстройствах. Например, в нескольких исследованиях венлафаксин в дозах 150–300 мг/сут. был эффективен в терапии СДВГ как у детей, так и у взрослых. Как и другие антидепрессанты, эффективные при СДВГ, включая дезипрамин и бупропион, венлафаксин лишен недостатков, свойственных препаратам других классов, испольуемых при СДВГ, например психостимулятору метилфенидату, который может вызывать зависимость и для назначения которого требуется специальная форма Управления по борьбе с наркотиками (DEA) в трех экземплярах.

Другое состояние, при котором может быть эффективен дулоксетин, – связанное со стрессом недержание мочи. В действительности за пределами США дулоксетин уже зарегистрирован как средство лечения связанного со стрессом недержания мочи. В масштабном исследовании с участием 533 женщин дулоксетин в дозах 20–80 мг/сут. превосходил плацебо в эффективности сокращения частоты эпизодов недержания мочи. У больных, принимавших дулоксетин, частота эпизодов недержания мочи снизилась на 64%, тогда как в группе плацебо – на 41% (Norton P.A. et al., 2002). У пациентов с высокой частотой недержания мочи превосходство дулоксетина над плацебо было еще более выраженным.

Десвенлафаксин оказался эффективным при вазомоторных симптомах, ассоциированных с менопаузой. При назначении в дозах 100 и 150 мг/сут. 454 женщинам в менопаузе десвенлафаксин уменьшал количество и интенсивность приливов (Archer D.F. et al., 2009), хотя в других исследованиях этот эффект не был подтвержден. В ранее проведенных исследованиях венлафаксин вызывал клиническое улучшение у женщин с климактерическими вазомоторными симптомами.

Левомилнаципран одобрен для лечения большого депрессивного расстройства, в то время как милнаципран пока разрешен FDA только для лече-

ния фибромиалгии. На момент написания этой главы милнаципран являлся третьим (наряду с прегабалином и дулоксетином) препаратом, который одобрен для лечения фибромиалгии. Однако можно предположить, что все ИОЗСН в той или иной степени эффективны при фибромиалгии и других болевых синдромах. Эквипотенциальное ингибирующее действие милнаципрана на транспортный белок серотонина и норадреналина оправдывает применение этого препарата при лечении хронических болевых синдромов. В отличие от него, у левомилнаципрана более выражено ингибирующее действие на обратный захват норадреналина. Хотя левомилнаципран оказался эффективным в исследованиях, проведенных на пациентах с депрессией, при назначении больным с тревожными расстройствами его переносимость может быть хуже. С другой стороны, норадренергические эффекты левомилнаципрана выгодно отличают его при лечении СДВГ. Проведено предварительное исследование (его результаты пока не опубликованы), в котором доказана эффективность левомилнаципрана при лечении СДВГ у детей.

Побочные эффекты

Многие побочные эффекты ИОЗСН совпадают с таковыми СИОЗС. Например, ИОЗСН часто вызывают желудочно-кишечные расстройства. Более того, ИОЗСН чаще вызывают тошноту, чем некоторые СИОЗС. Как и в случае с СИОЗС, пациенты быстро (в течение 2–3 нед.) адаптируются к этому побочному эффекту. По некоторым данным частота побочных эффектов со стороны половой системы при лечении дулоксетином ниже, чем при лечении СИОЗС. Однако это действие дулоксетина, по-видимому, не проявляется при оценке с помощью специальных методов. Любой мощный ингибитор обратного захвата серотонина может вызвать половую дисфункцию, а все три ИОЗСН являются в значительной степени серотонинергическими препаратами. Тем не менее, возможно, норадренергические эффекты дулоксетина ослабляют побочное серотонинергическое действие на половую функцию. Венлафаксин и десвенлафаксин, у которых норадренергическая активность меньше, по-видимому, вызывают более выраженную половую дисфункцию, однако сравнительные исследования для выяснения правильности такого предположения не проводились.

Один из побочных эффектов, отличающих ИОЗСН от СИОЗС, – артериальная гипертензия. Этот норадренергический эффект наблюдается у 5% пациентов при использовании венлафаксина (форма немедленного высвобождения) в дозах менее 200 мг/сут. и у 13% пациентов в дозах более 300 мг/сут. Повышение артериального давления обычно умеренное, со средним увеличением диастолического давления на 5–7 мм рт.ст. на фоне высоких доз венлафаксина и примерно на 2 мм рт.ст. на фоне дулоксетина. Десвенлафаксин вызывает также дозозависимое повышение артериального давления, при этом у 0,5% пациентов отмечается стойкий подъем диастолического давления выше 90 мм рт.ст. и на 10 мм рт.ст. выше исходного; при назначении десвенлафаксина в дозе 400 мг/сут. такое повышение артериального давления

отмечено у 2,3% пациентов. Дулоксетин также может повышать артериальное давление, но этот его эффект, по-видимому, менее выражен, чем у других ИОЗСН. Одно из объяснений менее выраженного гипертензивного эффекта при лечении дулоксетином состоит в том, что этот препарат в большей степени связывается с белками по сравнению с десвенлафаксином и венлафаксином. Тем не менее важно следить за артериальным давлением, особенно в первые 2 месяца лечения при назначении высоких доз ИОЗСН (в основном немедленного высвобождения). Мы наблюдали несколько случаев подъема артериального давления на 20–30 мм рт.ст. при лечении ИОЗСН. При развитии гипертензии часто эффективно снижение дозы препарата. Однако если это недопустимо, можно использовать β- или α-блокаторы. Создается впечатление, что при использовании венлафаксина с замедленным высвобождением гипертензия возникает реже, что, возможно, объясняется более низкой суточной дозой или редукцией эффекта пика.

К побочным эффектам ИОЗСН, обусловленным норадренергическим свойством этих препаратов, относится увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое в среднем составляет 1–4 сокращения в минуту, однако чем выше доза препарата, тем более выражено увеличение ЧСС. Некоторые пациенты, особенно пожилые, с тахиаритмией в анамнезе, нуждаются в более тщательном наблюдении. Этим пациентам предпочтительнее назначать СИОЗС.

Имеются сообщения о гепатотоксическом эффекте ИОЗСН у пациентов, с предсуществующей печеночной патологией; в инструкции, прилагаемой к дулоксетину, сделано предостережение об этом побочном эффекте. Оно основано на результатах контролируемого исследования, в котором в опытной группе из 8000 пациентов было выявлено 77 случаев поражения печени, связанных с терапией дулоксетином, в то время как в контрольной группе, которая включала более 6000 пациентов, получавших плацебо, наблюдалось 34 случая гепатотоксичности. Общая частота печеночных событий, таких как трехкратное повышение активности печеночных аминотрансфераз относительно верхней границы нормы, составляет 0,008% и примерно такая же, как при лечении СИОЗС и многими другими препаратами. С клинической точки зрения представляется оправданным мониторинг функции печени у всех пациентов с предсуществующей патологией печени, которым назначаются препараты, подвергающиеся метаболизации в печени. Милнаципран, по-видимому, также в какой-то степени вызывает повышение активности печеночных ферментов, особенно у пациентов с предсуществующим поражением печени. Поэтому предостережения при лечении милнаципраном такие же, как при лечении дулоксетином. Обладая более мощным норадренергическим действием, левомилнаципран, милнаципран, дулоксетин и в меньшей степени десвенлафаксин также вызывают эффекты, сходные с антихолинергическими, в том числе сухость во рту, запоры и задержку мочеиспускания. К задержке мочеиспускания могут быть особенно предрасположены пожилые мужчины, поэтому они нуждаются в наблюдении.

Передозировка

Случаи смертельной передозировки венлафаксина, как и СИОЗС, крайне редки, однако иногда возможны. Как и для СИОЗС, умеренные передозировки в пределах 30 суточных доз чаще всего сопровождаются желудочно-кишечными расстройствами. В таких случаях умеренной передозировки часто помогает промывание желудка. При более тяжелых передозировках (10 г и более) иногда развиваются судорожные расстройства (Bhattacharjee C. et al., 2001; Gittelman D.K., Kirby M.G., 1993; Mainie I. et al., 2004) и серотониновый синдром (Spiller Y.A., et al., 1994). В Великобритании подробно обсуждался вопрос о безопасности венлафаксина при передозировках (Buckley N.A., McManus P. R., 2002). В инструкцию к венлафаксину было добавлено предупреждение о риске летального исхода при передозировке, механизм которого пока не установлен. До настоящего времени не зафиксировано ни одного летального случая передозировки дулоксетина. Передозировку до 1200 мг купируют промыванием желудка и общеукрепляющими мероприятиями. Также не было смертельных случаев при передозировке десвенлафаксина, когда его принимали в дозе 5200 мг при проведении клинических испытаний. Тем не менее при постмаркетинговых исследованиях выявлены случаи, когда передозировка десвенлафаксина, принимаемого в сочетании с другими препаратами, иногда вызывала аритмии, серотониновый синдром, рабдомиолиз и другие опасные для жизни побочные эффекты. Поскольку эти эффекты были вызваны не одним препаратом, невозможно судить о том, в какой степени десвенлафаксин способствовал развитию указанных токсических эффектов. Учитывая дополнительный риск при лечении венлафаксином по сравнению с СИОЗС, при назначении его пациентам с суицидальными наклонностями следует проявить бóльшую осторожность.

Лекарственные взаимодействия

ИОЗСН могут вызывать серотониновый синдром при сочетанном применении с ИМАО, поэтому такие комбинации противопоказаны. В связи с этим необходимо ждать минимум 2 нед. после отмены ИМАО перед назначением ИОЗСН. Поскольку у венлафаксина период полужизни короткий (5 ч для венлафаксина и 11 ч для *O*-десметилвенлафаксина), перед назначением ИМАО достаточно сделать перерыв в лечении 1 нед.

Венлафаксин и дулоксетин слабо подавляют цитохром 2D6. Как циталопрам и эсциталопрам, ИОЗСН не являются мощными ингибиторами других печеночных ферментов. Тем не менее и дулоксетин, и венлафаксин метаболизируются ферментом 2D6 и, в некоторой степени, ферментом 1A2. Поэтому циметидин, пароксетин и другие препараты, которые ингибируют метаболизм 2D6, могут вызывать более выраженное повышение артериального давления и другие побочные эффекты. Венлафаксин может повышать уровень галоперидола в крови, но это не связано с влиянием на ферменты 1A2 и 2D6. Вероятнее, это результат влияния на экскрецию.

Десвенлафаксин не является ни субстратом, ни ингибитором фермента CYP2D6. Поэтому он не вызывает дополнительных проблем, помимо тех, что возникают при лечении другими ИОЗСН, когда его назначают лицам со сниженным или повышенным метаболизмом, связанным с генетически обусловленными различиями в экспрессии CYP2D6, или лицам, которые принимают также ингибиторы или индукторы CYP2D6.

Подобно десвенлафаксину, милнаципран подвергается минимальной метаболизации ферментной системой CYP2D6 и большая часть его выводится в неизмененном виде. Он также имеет более низкий показатель связывания с белками (13%), чем десвенлафаксин или венлафаксин. Риск лекарственного взаимодействия при лечении милнаципрана незначительный. Левомилнаципран также имеет низкий показатель связывания с белками (22%) и не склонен вытеснять другие препараты, прочно связанные с белком. Левомилнаципран является субстратом фермента CYP3A4, поэтому его не следует назначать в дозе, превышающей 80 мг/сут., пациентам, принимающим сильные ингибиторы CYP3A4, например кетоконазол.

Дозы и способы введения

Компания-производитель рекомендует начинать терапию лекарственной формой венлафаксина замедленного высвобождения (Эффексор XR) с дозы 37,5 мг, после чего ее следует повышать каждые 3 дня на 37,5 мг или каждую неделю на 75 мг, доведя ее в итоге до 150 мг/сут. При назначении более высокой дозы повышать ее следует на 75 мг каждую неделю. Хотя компания-производитель утверждает, что при лечении пациентов пожилого возраста можно не снижать начальной дозы, по мнению многих психиатров, занимающихся лечением больных пожилого возраста, начальная доза 37,5 мг/сут. переносится лучше. Повышать дозу венлафаксина следует постепенно. Для формы препарата замедленного высвобождения максимальная доза составляет 225 мг/сут., для формы немедленного высвобождения – 375 мг/сут. Мы рекомендуем назначать препарат замедленного высвобождения. У большинства амбулаторных пациентов уменьшение проявлений депрессии отмечается при дозе 75–225 мг/сут., поэтому, если лечение в начальной дозе в течение 2 нед. не приводит к клиническому улучшению, приступают к титрованию дозы, повышая ее примерно каждые 3 дня на 37,5 мг, если пациент хорошо ее переносит. По данным дорегистрационных исследований, дозу венлафаксина иногда повышают быстро, доводя до максимальной в течение 1-й недели лечения. Такое быстрое титрование дозы иногда приводило к более быстрому проявлению клинического эффекта, но при этом многими пациентами переносилось плохо. Действие венлафаксина находится в линейной зависимости от дозы, и более высокие дозы вызывают более выраженный клинический ответ, но при этом способствуют появлению более выраженных побочных эффектов. Пациентам с меланхолической депрессией и депрессией, рефрактерной к другим препаратам, венлафаксин часто приходится назначать в дозе, близкой к максимальной (375 мг/сут. при назначении формы с немедленным

высвобождением), деля ее на несколько приемов. Иногда мы назначали и более высокие дозы (450–600 мг/сут.) без каких-либо проблем.

Мы провели клинические испытания дулоксетина, назначая его в различных дозах. Считаем вполне разумным назначение его в начальной дозе 20 или 30 мг/сут. (препарат принимают утром во время еды). Через 3–7 дней мы повышаем дозу до 60 мг/сут. Некоторых пациентов тошнота меньше беспокоит при приеме 30 мг 2 раза в сутки, но большинство хорошо переносят однократный прием 60 мг/сут. Прием этой дозы целесообразно продолжать в течение 4 нед., после чего повысить ее до 90 мг/сут., а затем до 120 мг/сут., разделив на 2 приема. Однако дозы дулоксетина, превышающие 60 мг/сут., не всегда оказываются более эффективными.

Эффективность лечения большого депрессивного расстройства венлафаксином (препарат немедленного высвобождения) и дулоксетином была изучена в одном сравнительном исследовании. Начальная доза венлафаксина составляла 75 мг/сут., дулоксетина – 60 мг/сут. Количество пациентов, выбывших из исследования из-за побочных эффектов, при лечении дулоксетином было в 2 раза больше, чем при лечении венлафаксином. Эти данные дают основание считать, что дулоксетин при назначении в дозе 30 мг по своей переносимости приближается к венлафаксину, принимаемому в дозе 75 мг.

Начальная доза десвенлафаксина составляет 50 мг/сут. В исследованиях десвенлафаксина не удалось доказать, что бóльшие дозы этого препарата более эффективны, чем низкие. Однако регистрационные исследования по своему дизайну и мощности статистического анализа не предназначены для выявления различий в эффективности между разными дозами исследуемого препарата. Так, если пациент не ответил на 4-недельную терапию десвенлафаксином в дозе 50 мг/сут., то вполне разумно повысить дозу до 100 мг/сут. Исследована также эффективность десвенлафаксина в дозах до 400 мг/сут. Высокие дозы напрямую связаны с повышенным риском побочных эффектов, но не обязательно более эффективны. Поэтому в большинстве случаев рекомендуется назначать этот препарат в дозе 50–100 мг/сут.

В большинстве исследований возможности лечения депрессии милнаципраном начальная доза этого препарата составляла 50 мг/сут. При такой дозе пациенты нередко жаловались на тошноту. При лечении фибромиалгии начальная доза была 12,5 мг/сут.; на 3-й день ее доводили до 25 мг/сут. и на 7-й – до 50 мг/сут. Целевая доза при лечении фибромиалгии составляет 100–200 мг/сут. Эти дозы назначались также в исследованиях, в которых милнаципран применялся в качестве антидепрессанта. Дозировать левомилнаципран проще. Лечение им начинают с дозы 20 мг/сут. в первые 2 дня, после чего дозу повышают до 40 мг/сут. Такая доза эффективна у многих пациентов, но, как и в случае с другими ИОЗСН, у некоторых больных ответ отмечается только на более высокую дозу (до 120 мг/сут.). Поскольку левомилнаципран выводится почками, его максимальная доза при назначении пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, по-видимому, составляет 40 мг/сут. Однако при нарушении функции печени, даже довольно выраженном, более высокие дозы левомилнаципрана удовлетворительно

переносятся, что связано с относительно низким печеночным клиренсом этого препарата.

Отмена

Низкий показатель связывания с белками у венлафаксина, десвенлафаксина и милнаципрана повышает риск возобновления симптомов заболевания при резкой отмене этих препаратов. По меньшей мере у половины пациентов, принимающих десвенлафаксин (и у трети пациентов, принимающих плацебо), при резкой отмене препарата симптомы возобновляются, даже если его доза составляет 50 мг/сут. При резкой отмене венлафаксина описаны случаи выраженного головокружения, а также появления парестезии и типичного синдрома отмены СИОЗС. Поэтому компания-производитель рекомендует отменять препарат постепенно, если пациент принимал его более 7 дней.

Больным, принимающим венлафаксин более 2 нед., рекомендуется отменять препарат постепенно в течение не менее 2 нед., а в некоторых случаях отмена должна быть более постепенной и длиться 4 нед. и даже более. Снижение дозы на 37,5 мг каждые 3 дня или 75 мг каждую неделю позволяет предотвратить возникновение синдрома отмены. Поскольку минимальная доза десвенлафаксина составляет 50 мг/сут., то при необходимости отмены целесообразно рекомендовать пациенту принимать его в такой дозе через день в течение 1 нед. Дозу милнаципрана можно снизить на 25 мг в неделю, но после этого может понадобиться постепенное повышение на 12,5 мг до уровня менее 50 мг/сут. Дозу левомилнаципрана у большинства пациентов можно постепенно снижать на 20 мг каждые 3–7 дней. Могут помочь также переход на прием сертралина (Luckhaus C., Jacob C., 2001) или назначение ондансетрона, оказывающего противорвотное действие (Raby W.N., 1998). При клинических испытаниях дулоксетина двойным слепым методом быстрая отмена его вызывала предсказуемое появление синдрома отмены. Однако более длительный период полувыведения дулоксетина и более высокий показатель связывания его с белками обусловливают менее частое (по сравнению с венлафаксином) возобновление симптомов после резкой отмены. Дулоксетин можно безопасно отменить, постепенно снижая его дозу на 30 мг каждую неделю.

Антагонисты 5-HT_2-рецепторов (тразодон и нефазодон)

Антидепрессанты этого класса действуют как антагонисты серотониновых 5-HT_2-рецепторов (рис. 3–3, табл. 3–5) и вызывают определенные эффекты, которые отличают их от СИОЗС. В настоящее время к препаратам данного класса относятся фенилпиперазин, нефазодон и производное триазолопиридина тразодон. Тразодон был синтезирован в Италии в середине 1960-х годов и поступил в аптечную сеть в США в 1981 г. Тразодон стал первым 5-НТ-специфичным препаратом в США. Нефазодон был синтезирован в 1980 г. фирмой Bristol-Myers Squibb (BMS) с целью улучшения профиля

Нефазодон

Тразодон

Рис. 3–3. Химическая структура антагониста серотониновых рецепторов типа 2 (5-HT$_2$).

побочных эффектов тразодона. Нефазодон был внедрен в клиническую практику в США в 1995 г. В декабре 2001 г. FDA опубликовало предупреждение о риске гепатотоксических эффектов при использовании нефазодона. В конце 2003 г. фирма BMS изъяла Серзон (торговое название нефазодона) с рынка США и Канады, однако препарат до сих пор применяется в виде дженерика.

Фармакологические эффекты

Спектр фармакологических эффектов антагонистов 5-HT$_2$-рецепторов шире, чем предполагает их название, а механизм действия этих препаратов до сих пор окончательно не установлен. Основным эффектом тразодона и нефазодона считается антагонизм к постсинаптическим 5-HT$_{2A}$- и 5-HT$_{2C}$-рецепторам. Нефазодон является более мощным антагонистом указанных рецепторов. Вследствие такого антагонизма происходит парадоксальное уменьшение количества рецепторных участков связывания 5-HT$_2$, чем можно объяснить антидепрессивный эффект антагонизма к 5-HT$_2$-рецепторам. 5-HT$_2$-рецепторы

Таблица 3-5. Антагонисты рецепторов серотонина типа 2 (5-HT$_2$)

Препарат	Стартовая доза, мг/сут.	Максимальная доза, мг/сут.
Тразодон (Дезирел)	50–100	600
Тразодон замедленного высвобождения (Олептро)	150, 300	
Нефазодон (Серзон)	50–100	600

также связаны с другими рецепторами, в том числе 5-HT_{1A}, которые имеют большее значение при депрессии, тревоге и импульсивных действиях. Появляется все больше доказательств того, что нефазодон и тразодон стимулируют образование 5-HT_{1A}-рецепторов, возможно, за счет антагонизма к 5-HT_2-рецепторам. Помимо антагонизма к 5-HT_2-рецепторам, тразодон и нефазодон частично подавляют обратный захват серотонина. Несмотря на то что эти препараты блокируют переносчик серотонина в значительно меньшей степени, чем СИОЗС, этот эффект может быть клинически значимым. И наконец, *м*-хлорфенилпиперазин, основной метаболит нефазодона и тразодона, является мощным прямым агонистом 5-HT-рецепторов, особенно 5-HT_{2C}, что влияет как на основные, так и на побочные эффекты этих антидепрессантов.

Показания

Основное показание для тразодона и нефазодона – большая депрессия. Клинический эффект этих препаратов в терапии большой депрессии доказан более чем в 20 двойных слепых контролируемых исследованиях тразодона и как минимум в 8 двойных слепых исследованиях нефазодона. В большинстве исследований показано, что при терапии большой депрессии тразодон и нефазодон не уступают в эффективности препаратам сравнения, в качестве которых использовались преимущественно ТЦА. Тем не менее во многих контролируемых исследованиях участвовали амбулаторные больные с легкой и умеренной большой депрессией, в связи с чем остается нерешенным вопрос об эффективности тразодона при более тяжелых депрессивных состояниях. Некоторые исследователи полагают, что тразодон недостаточно эффективен при затяжных депрессиях. Однако по результатам анализа данных опубликованных исследований (Schatzberg A.F., 1987) тразодон не отличался по эффективности от ТЦА при терапии депрессии в стационаре и при депрессии с классическими эндогенными признаками. Заслуживает внимания тот факт, что в исследованиях наиболее неблагоприятные результаты были получены при резком наращивании доз тразодона до высоких (300–450 мг) в течение первой недели лечения. Таким образом, тразодон был более эффективен и лучше переносился в низких дозах, особенно в первые дни терапии. Как минимум в одном исследовании показано, что нефазодон эффективен при лечении более тяжелых депрессий в стационаре (Ansseau M. et al., 1994). И тразодон, и нефазодон эффективны как анксиолитики. Причем противотревожный эффект этих препаратов часто проявляется раньше, чем антидепрессивный. Тразодон в низких дозах был сопоставим с хлордиазепоксидом при генерализованной тревоге (Schwartz D., Blendl M., 1974). Сходным образом, установлено, что тразодон сравним по эффективности с имипрамином и диазепамом при ГТР (Rickels K. et al., 1993). При терапии депрессии анксиолитический эффект нефазодона проявляется в дозах ниже 250 мг/сут. (Fontaine R. et al., 1994), а тразодон, будучи антидепрессантом, обнаруживает выраженные снотворные свойства в дозах 25–100 мг на ночь.

Поскольку тразодон обладает седативным эффектом и не вызывает зависимости, он может быть безопасной альтернативой бензодиазепинам. Сходным образом, тразодон успешно применялся при бессоннице, вызванной СИОЗС или ИМАО.

Помимо эффектов при депрессии, лучше всего изучены эффекты нефазодона при ПТСР. В настоящее время нефазодон относится к препаратам, которые наиболее часто назначаются при ПТСР для коррекции нарушений сна, ажитации, а также коморбидной депрессии и злоупотребления психоактивными веществами. Как минимум в 6 открытых исследованиях показана эффективность нефазодона в купировании ночных кошмаров, повышенной возбудимости и приступов гнева при ПТСР (Hidalgo R. et al., 1999). Установленные в этих работах эффективные дозы, которые составили 300–600 мг/сут., планируется более тщательно изучать в последующих масштабных контролируемых исследованиях.

Нефазодон не обладает снотворными свойствами тразодона, поскольку не вызывает столь выраженной седации. Тем не менее, по предварительным данным (Armitage R. et al., 1994), нефазодон, в отличие от многих психотропных препаратов, может увеличивать продолжительность фазы парадоксального сна и (в некоторых случаях) медленноволновый сон.

Получены отдельные данные о других потенциальных свойствах нефазодона. В частности, сообщается о его эффективности при социальных фобиях, паническом расстройстве и ПМДР, а также в качестве дополнительного препарата в коррекции негативных симптомов шизофрении.

Побочные эффекты

Несмотря на то что антагонисты 5-HT-рецепторов специфично действуют на серотониновые рецепторы, они отличаются по механизму действия и побочным эффектам от СИОЗС (табл. 3–6). Один из наиболее частых побочных эффектов всех известных серотонинергических антидепрессантов – желудочно-кишечные расстройства. Тразодон и нефазодон вызывают тошноту реже, чем СИОЗС. Тем не менее именно эти эффекты были наиболее частой причиной отмены терапии в исследованиях нефазодона, выполненных до регистрации препарата. Высокие дозы тразодона, особенно при приеме натощак, также могут вызвать тошноту. Как и в случае СИОЗС, прием тразодона и нефазодона во время еды способствует ослаблению тошноты.

Сообщается, что ни тразодон, ни нефазодон не оказывают выраженных антихолинергических эффектов, однако могут вызывать сухость во рту за счет блокады α_1-адренорецепторов (поскольку саливация регулируется как холинергической, так и адренергической системами). За счет блокады α_1-адренорецепторов тразодон может вызвать выраженную ортостатическую гипотензию, особенно в пожилом возрасте. При приеме высоких доз тразодона натощак, а также при назначении нефазодона пожилым больным возможны головокружения и даже обмороки. У склонных к подобным

Таблица 3–6. Частые или тяжелые побочные эффекты тразодона и нефазодона

Желудочно-кишечные
Тошнота
Диспепсия
Печеночная недостаточность (нефазодон – редко)
Блокада адренорецепторов
Ортостатическая гипотензия (тразодон >> нефазодон)
Головокружение
Неврологические
Головные боли
Нарушения зрения (нефазодон > тразодон)
Угнетение ЦНС
Седация (тразодон > нефазодон)
Активация ЦНС
Неусидчивость (нефазодон > тразодон)
Половые
Приапизм (тразодон)

Примечание. >> – намного больший эффект.

реакциям пациентов необходимо контролировать артериальное давление и рекомендовать потребление достаточного количества жидкости. Также могут быть эффективны компрессионные чулки. Нефазодон реже вызывает ортостатическую гипотензию, чем тразодон, однако у предрасположенных пациентов применение нефазодона в высоких дозах может сопровождаться ортостатической гипотензией. Тразодон также отличается от нефазодона по степени седативного действия. Тразодон вызывает значительную седацию и оказывает снотворный эффект в умеренных дозах. Нефазодон может вызвать дневную сонливость, однако чаще это происходит при высоких дозах. Нежелательную седацию можно скорректировать смещением приема основной части суточной дозы на вечернее время.

Тразодон и нефазодон не оказывают активирующего действия на ЦНС. Тем не менее при дефиците фермента 2D6 цитохрома Р450 или при сочетанном применении с СИОЗС возможно развитие центрального активирующего эффекта под влиянием метаболита *м*-хлорфенилпиперазина, который метаболизируется указанным ферментом. У некоторых пациентов мы наблюдали развитие дисфории на фоне терапии нефазодоном даже в отсутствие СИОЗС, поэтому целесообразно назначать нефазодон в низких дозах.

Опубликованы сообщения о 200 случаях приапизма при использовании нефазодона. В целом частота этого побочного эффекта была невысокой (1:6000 пациентов), однако приапизм – тяжелое состояние. Риск связанного с тразодоном приапизма повышен у молодых мужчин с продолжительной эрекцией после утреннего пробуждения или с частыми эрекциями за относительно короткий период времени (несколько часов). Некоторым пациентам требовалось хирургическое вмешательство для коррекции приапизма.

Неотложная помощь включает инъекции антагониста α-адренорецепторов (например, адреналина) в половой член. Без быстрого медицинского вмешательства приапизм может вызвать стойкую импотенцию. Мужчин следует предупреждать о необходимости немедленно прекратить прием препарата при появлении симптомов приапизма (периодические эрекции к ним не относятся) и обращаться за неотложной помощью, если эрекция сохраняется более 1 ч. Также сообщается по крайней мере об одном случае клиторного приапизма (Pescatori E.S. et al., 1993). Поскольку приапизм связан с адренергической системой, вероятность его развития при терапии нефазодоном ниже, чем при использовании тразодона. Пока не зафиксировано случаев приапизма, связанного с нефазодоном, однако опубликованы отдельные сообщения о длительных эрекциях и более выраженных ночных эрекциях у пациентов, принимавших этот препарат. Также сообщается о вызванной нефазодоном реакции (наполнении кровью, но не о приапизме) клитора.

Нефазодон в целом редко вызывает половую дисфункцию, которая развивается не чаще, чем на фоне плацебо. В работе A. Feiger и соавт. (1996) показано, что сертралин и нефазодон были сопоставимы по уровню антидепрессивного эффекта, однако сертралин, в отличие от нефазодона, негативно влиял на половую функцию.

Приблизительно у 12% пациентов, принимающих нефазодон, наблюдаются побочные эффекты, связанные со зрением. Часто эти нарушения включают остаточные образы при наблюдении за движущимися объектами. Следует отметить, что остаточные образы во время слежения за объектом могут быть следствием избытка серотонина, поскольку другие агонисты 5-HT, например диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), также вызывают подобные эффекты. Пациентам следует объяснить, что обычно связанные с терапией нарушения зрения со временем исчезают.

В 1999 г. в одном из клинических центров было зафиксировано 3 случая развития печеночной недостаточности на фоне приема нефазодона. Все пациенты были женщинами в возрасте от 16 до 57 лет, которые получали 200–400 мг нефазодона в течение нескольких месяцев (Aranda-Michel J. et al., 1999). У всех пациентов наблюдалось значительное повреждение гепатоцитов. Двум пациенткам потребовалась трансплантация печени, третья пациентка выздоровела без трансплантации. По крайней мере в одном из указанных случаев сопутствующая терапия могла соучаствовать в поражении печени. В последующем было зафиксировано еще несколько случаев гепатотоксичности, что побудило FDA указать BMS на необходимость добавления в инструкцию предупреждения о риске тяжелых гепатотоксических эффектов. Риск оценивается как 1:250 000 пациентов за 1 год лечения нефазодоном. Иными словами, если четверть миллиона пациентов будут принимать нефазодон в течение года, у одного из них ожидается повреждение печени. Хотя этот показатель невысокий, он в 3–4 раза выше, чем в популяции. После внесения в инструкцию предупреждения о риске гепатотоксичности применение нефазодона резко уменьшилось, и компания BMS добровольно изъяла нефазодон с рынка, однако он доступен в виде дженерика. Многие

антидепрессанты, в том числе ТЦА, в единичных случаях могут вызывать идиосинкразию в форме фульминантной печеночной недостаточности. На сегодня не обнаружено каких-либо определенных демографических предикторов гепатотоксичности того или иного антидепрессанта. Тем не менее у всех пациентов с заболеваниями печени в анамнезе целесообразно предварительно оценивать исходные уровни печеночных ферментов и наблюдать за динамикой этих показателей в ходе терапии. Нефазодон не следует назначать пациентам с заболеваниями печени в анамнезе.

Часто нас спрашивают, следует ли продолжать лечение пациенту, который чувствует себя хорошо на фоне приема нефазодона. Обычно мы не отменяем препарат, который оказался эффективным. При наличии обоснованной альтернативы нефазодону следует рассмотреть возможность замены. Если назначенный вместо нефазодона препарат неэффективен или плохо переносится, следует возобновить прием нефазодона, предупредив пациента о возможном риске. Следует также рассказать пациенту о симптомах заболевания печени, в частности желтухе, анорексии, желудочно-кишечных расстройствах и слабости, а также о том, что при любых признаках интоксикации необходимо отменить препарат.

Передозировка

Тразодон и нефазодон имеют широкий диапазон безопасных доз. Дозы тразодона выше 10 г не вызывают тяжелых последствий. Летальная доза у животных составляет в среднем 500 мг/кг. Несмотря на то что риск летального исхода при передозировке тразодона и нефазодона крайне низок, в некоторых публикациях сообщается о возможности угрозы жизни при сочетанном применении тразодона с веществами, угнетающими активность ЦНС, например алкоголем. Наиболее частая причина смерти в таких случаях – угнетение дыхания. Несмотря на то что передозировка только тразодона может вызвать судорожные расстройства или остановку дыхания, летальная доза в миллиграммах у животных приближается к половине массы тела в граммах, т.е. составляет 500 мг/кг. В случаях приема нефазодона в количестве 12 г, или 20 суточных доз, не отмечалось никаких серьезных последствий.

Лекарственные взаимодействия

Антагонисты 5-HT_2-рецепторов достаточно безопасны в плане лекарственных взаимодействий. Тразодон может потенцировать эффекты других веществ, угнетающих ЦНС, и вызывать избыточную седацию. Сходным образом, постуральная гипотензия, связанная с тразодоном, усиливается при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, и при таких сочетаниях необходимо часто измерять артериальное давление в положении лежа и стоя. Поскольку оба антагониста 5-HT_2-рецепторов обладают просеротонинергическими эффектами, то при сочетании с ИМАО, особенно в высоких дозах, возникает риск развития серотонинового синдрома. Однако ни тразодон,

ни нефазодон не подавляют в значимой степени обратный захват катехоламинов (нефазодон оказывает лишь слабый подобный эффект), поэтому риск гипертонических кризов при одновременном применении антагонистов 5-HT_2-рецепторов и ИМАО считается низким.

Нефазодон является мощным ингибитором фермента 3А3/4 цитохрома Р450. Как отмечалось выше, этот фермент отвечает за метаболизм таких широко используемых медикаментов, как триазолобензодиазепины алпразолам и триазолам, кетоконазол, эритромицин и карбамазепин. Сочетание нефазодона с антиаритмическими препаратами, а также пимозидом или зипрасидоном может усилить их кардиотоксические эффекты вследствие повышения концентрации этих медикаментов в плазме, поэтому в случаях подобных комбинаций следует соблюдать осторожность.

Иногда замена СИОЗС на антагонисты 5-HT_2-рецепторов, особенно нефазодон, может вызывать затруднения. Повышение уровня одного из метаболитов нефазодона – *м*-хлорфенилпиперазина (метаболизируется ферментом 2D6 цитохрома Р450) может быть причиной дисфорической ажитации. Соответственно одновременный прием СИОЗС и нефазодона либо назначение нефазодона вскоре после отмены СИОЗС (до полного выведения СИОЗС) может плохо переноситься некоторыми пациентами. Флуоксетин может повышать уровень *м*-хлорфенилпиперазина в плазме в течение 4–5 нед. после его отмены, а другие СИОЗС – в течение 1–2 нед. после отмены. Поэтому целесообразнее начинать терапию нефазодоном по истечении определенного периода времени после отмены СИОЗС. Альтернативной стратегией может быть назначение нефазодона непосредственно после отмены СИОЗС, но в низких дозах (50–100 мг/сут.) и с более постепенным последующим их повышением.

Дозы и способы введения

Производитель рекомендует назначать тразодон в стартовой дозе 150 мг/сут., а затем повышать дозу до 600 мг/сут. (см. табл. 3–5). По нашему опыту, это препарат с достаточно выраженным седативным эффектом, в связи с чем мы начинаем терапию с 50 мг/сут., а затем повышаем дозу до 150 мг/сут. в течение первой недели. Далее каждую неделю мы повышаем суточную дозу на 50–75 мг до 300 мг/сут. По нашему опыту, эффективные дозы тразодона варьируют от 150 до 300 мг/сут. Из-за короткого периода полужизни тразодона оптимально использовать режим дву- или трехкратного суточного приема при терапии депрессии. Основную часть дозы следует назначать во второй половине дня, чтобы избежать дневной сонливости.

Некоторые исследователи полагают, что тразодон имеет терапевтическое окно, т.е., как и в случае нортриптилина, чрезмерно высокие концентрации в плазме неэффективны. Это подтверждается и нашим опытом. В ряде исследований установлены корреляции между уровнем препарата в плазме и эффективностью (Monteleone P., Gnocchi G., 1990; Spar E., 1987). Стабильная концентрация в плазме свыше 650 нг/мл может быть оптимальной

для антидепрессивного эффекта. Тем не менее требуются дополнительные исследования, чтобы определить, насколько целесообразно рутинное определение концентрации тразодона в плазме.

Рекомендуемая производителем стартовая доза нефазодона составляет 100 мг 2 раза в сутки. Мы рекомендуем начинать с дозы 50 мг 2 раза в сутки или менее, а затем повышать дозу на 50 мг каждые 4 дня до уровня 200 мг/сут. Далее каждую неделю суточную дозу можно повышать на 100 мг до достижения терапевтической дозы. Минимальная терапевтическая доза при депрессии составляет 300 мг/сут., но большинству пациентов требуется не менее 400 мг/сут. Таким образом, целесообразно титровать дозу до 400 мг/сут. и затем сохранять ее на этом уровне в течение 3–4 нед. При отсутствии эффекта возможно дальнейшее повышение дозы до максимальной допустимой 600 мг/сут. Начальная доза у пожилых должна составлять 50 мг/сут. Некоторые пациенты испытывают чрезмерную седацию или возбуждение при дозе 100 мг 2 раза в день, но часто хорошо переносят дозу 50 мг 2 раза в день. В последнее время мы пришли к выводу, что всем пациентам следует назначать нефазодон в дозе 50–100 мг/сут. Производитель рекомендует прием 2 раза в день, однако некоторые врачи назначают всю дозу препарата на ночь, что особенно оправданно, если пациент получает стабильную дозу в течение нескольких недель. Разрабатывается лекарственная форма нефазодона с замедленным высвобождением, которую можно будет принимать 1 раз в сутки, однако на момент написания книги эта форма еще не выпущена.

Отмена

Для тразодона и нефазодона не характерны симптомы отмены, однако опубликованы отдельные сообщения об их развитии. В некоторых случаях быстрая отмена тразодона может сопровождаться нежелательными явлениями, в первую очередь инсомнией (Otani K. et al., 1994). Как и в отношении СИОЗС, сообщается о парестезиях и головокружении, связанных с резкой отменой нефазодона (Benazzi F.L., 1998; Kotlyar M. et al., 1999; Lauber C., 1999). Поэтому рекомендуется медленно снижать дозу этих препаратов и избегать их резкой отмены. Суточную дозу нефазодона и тразодона можно снижать на 50–100 мг каждую неделю.

Комбинированные норадренергические-дофаминергические антидепрессанты (бупропион)

Бупропион (Веллбутрин) – моноциклический антидепрессант (рис. 3–4). Бупропион был разработан в 1986 г., однако его выпуск был отложен в связи с необходимостью оценки риска развития судорожных расстройств. Препарат не выпускался до середины 1989 г., когда было установлено, что риск судорожных расстройств зависит от дозы и свойственен определенным группам пациентов. В 1998 г. бупропион вышел на рынок в форме с замедленным

Бупропион

Рис. 3–4. Химическая структура бупропиона.

высвобождением (Веллбутрин SR), которая позволяет принимать его 2 раза в сутки и характеризуется лишь незначительным повышением риска судорожных расстройств, практически сопоставимым с СИОЗС. С 2003 г. бупропион выпускается в форме с замедленным высвобождением (Веллбутрин XL) для однократного суточного приема. Срок действия патентов на все формы препарата истек, и в настоящее время доступны дженерики.

Фармакологические эффекты

Бупропион не блокирует обратный захват серотонина и не подавляет моноаминоксидазу. Биохимический механизм его действия недостаточно ясен. Предположительно клинические эффекты бупропиона связаны с блокадой обратного захвата дофамина, однако его свойства ингибитора обратного захвата дофамина у животных проявляются в очень высоких концентрациях, значительно превышающих его стандартные плазменные уровни у человека. Свойство блокировать обратный захват дофамина у бупропиона выражено в меньшей степени, чем у сертралина. Присущее дофаминергическим препаратам свойство бупропиона активировать прилегающее ядро (nucleus accumbens) легче продемонстрировать в эксперименте на животных, чем при функциональных исследованиях пациентов. Тем не менее дофаминергические эффекты могут быть важны, поскольку уровень гомованилиновой кислоты, первичного метаболита дофамина, снижается у пациентов, которые отвечают на бупропион, но не меняется у пациентов, не обнаруживающих эффекта препарата (Golden R.N. et al., 1988).

В последние годы получено больше доказательств норадренергических эффектов бупропиона. Основной активный метаболит бупропиона, гидроксибупропион, блокирует обратный захват норадреналина у крыс. В более ранних исследованиях, в том числе на мышах, не было обнаружено признаков норадренергического эффекта, однако у этого вида препарат метаболизируется иным путем. Косвенным доказательством влияния на норадренергическую активность является способность препарата снижать суточную экскрецию метаболитов норадреналина.

Показания

Бупропион эффективен при разных формах депрессии. Он успешно применяется в амбулаторной терапии легкой или умеренной депрессии, а также при лечении более тяжелых депрессивных расстройств в стационаре. Препарат безопасен у пациентов с заболеваниями сердца. Сообщается, что бупропион реже провоцирует манию или быстрые циклы, хотя в отдельных случаях возможно развитие маниакальных состояний. Установлено, что применение бупропиона не сопровождается быстрыми циклами при БАР. Поскольку прямого сравнения бупропиона с другими антидепрессантами при БАР не проводилось, трудно оценить способность препарата вызывать манию относительно других антидепрессантов. Таким образом, при депрессии в рамках БАР бупропион целесообразно использовать как препарат первого ряда в сочетании с нормотимиками.

Второе зарегистрированное в FDA показание для бупропиона – отказ от курения. В двух контролируемых клинических исследованиях показано, что бупропион в форме с замедленным высвобождением (выпускается под торговым названием Зибан) в дозе 300 мг/сут. способствует отказу от курения (Goldstein M.G., 1998). В исследовании бупропиона с замедленным высвобождением при отказе от курения участвовало более 3000 пациентов. Как и при депрессии, эффект бупропиона наступал через несколько недель. После 7 нед. лечения более чем в 2 раза больше людей в группе бупропиона 300 мг/сут., чем в группе плацебо, прекратили курение (36 и 17% соответственно). Однако через 26 нед. наблюдения только 19% пациентов в группе бупропиона и 11% в группе плацебо продолжали воздерживаться от курения. Эти результаты сопоставимы с данными исследований отказа от курения при помощи препаратов никотина. В недавно опубликованном исследовании мы не выявили превосходства бупропиона над плацебо в достижении отказа от курения у подростков. Тем не менее бупропион способствует значительному снижению потребления никотина (Killen J.D. et al., 2004). На момент написания главы изучалась возможность подавлять аппетит с помощью бупропиона в сочетании с налтрексоном; этот комбинированный препарат под названием Contrave уже разрешен для применения.

Последнее из зарегистрированных показаний бупропиона – сезонное аффективное расстройство (САР). Ранее САР лечили фототерапией, антидепрессантами и нормотимиками. Тем не менее бупропион XL стал первым средством, одобренным FDA для терапии САР. По данным исследований, начало приема бупропиона на фоне эутимии предотвращает рецидивы и задерживает развитие симптомов нового депрессивного эпизода в сравнении с плацебо (Modell J.G. et al., 2005). Поскольку некоторые пациенты с САР соответствуют критериям расстройств биполярного спектра, мы обнаружили, что нормотимики, например ламотриджин или литий, также могут быть эффективны в терапии САР, однако эмпирические данные о применении нормотимиков ограниченны.

Еще одно распространенное показание к применению бупропиона – СДВГ, при котором он оказался эффективным как у детей, так и у взрослых

(Cantwell D.P., 1998). Поскольку в результате метаболизма бупропиона образуется несколько подобных амфетамину продуктов, этот препарат является безопасной альтернативой стимуляторам при СДВГ. У подростков с коморбидным злоупотреблением психоактивными веществами бупропион может быть средством первого выбора (Riggs P.D. et al., 1998).

Два важных метода практического применения бупропиона – сочетание с СИОЗС для усиления антидепрессивного эффекта и коррекции связанной с СИОЗС половой дисфункции. Бупропион усиливает антидепрессивный эффект СИОЗС и вызывает меньше нежелательных явлений в сравнении с литием или тиреоидными препаратами. В исследовании STAR*D показана эффективность присоединения бупропиона к СИОЗС, однако она не превышает эффективность добавления буспирона в параллельном нерандомизированном исследовании (Trivedi M.H. et al., 2006). Усиление антидепрессивного эффекта с помощью бупропиона более подробно обсуждается в главе 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях».

Бупропион отличается от других антидепрессантов тем, что, по всей вадимости, неэффективен при тревожных расстройствах. В одном предварительном исследовании бупропиона при паническом расстройстве получены отрицательные результаты (Sheehan D.V. et al., 1983). Насколько нам известно, в последних исследованиях не предусматривалось оценки эффективности бупропиона при паническом расстройстве. Многие пациенты с тревогой находят бупропион излишне активирующим средством и предпочитают другие препараты. Метаболизм бупропиона, возможно, протекает с участием нескольких печеночных ферментов, поэтому при взаимодействии с СИОЗС развивается меньше неблагоприятных эффектов, чем можно было бы ожидать. Тем не менее опубликовано по крайней мере одно сообщение о судорожных расстройствах на фоне сочетанного применения бупропиона и флуоксетина.

Побочные эффекты

Бупропион обладает благоприятным профилем побочных эффектов, отчасти вследствие слабого аффинитета к мускариновым, α-адренорецепторам и гистаминовым рецепторам. Среди побочных эффектов бупропиона замедленного высвобождения в дозах 100–300 мг/сут. только бессонница, сухость во рту и тремор наблюдались чаще, чем на фоне плацебо. При развитии инсомнии следует сместить основную часть дозы ближе к первой половине дня. Между утренней и вечерней дозой рекомендуется выдерживать интервал 8 ч. Бупропион не вызывает ортостатической гипотензии и не повышает аппетит. Некоторые клиницисты полагают, что бупропион особенно показан пациентам, у которых наблюдается прибавка массы тела на фоне других антидепрессантов. Сообщается, что бупропион улучшает состояние у пациентов с половой дисфункцией, связанной с другими антидепрессантами. Также указывается на способность бупропиона корректировать вызванные СИОЗС нарушения половой функции.

В соответствии с опубликованными данными, на фоне применения бупропиона с немедленным высвобождением судорожные расстройства возникают с частотой 4:1000 при дозах менее 450 мг/сут., а при использовании доз свыше 450 мг/сут. риск увеличивается до 4:100. При назначении формы с замедленным высвобождением, которая в значительной степени вытеснила форму с немедленным высвобождением, в дозе менее 400 мг/сут. судорожные расстройства развиваются с частотой 1:1000 пациентов, что сопоставимо с риском развития судорожных расстройств на фоне приема других антидепрессантов. Вероятность этого побочного эффекта повышается при судорожных расстройствах в анамнезе, травмах головы, булимии и анорексии. Одновременное употребление алкоголя, стимуляторов или кокаина также повышает риск судорожных расстройств. Производитель предупреждает, что однократная доза не должна превышать 150 мг для формы с немедленным высвобождением и 200 мг для формы с постепенным высвобождением. Для формы XL (пролонгированное высвобождение) однократная доза не должна превышать 450 мг.

Передозировка

Бупропион относительно безопасен при передозировке. Тем не менее известны случаи самоубийств на фоне монотерапии бупропионом (Rohrig T.P., Ray N.G., 1992). У некоторых пациентов при передозировке бупропиона наблюдаются значимые неврологические осложнения, в том числе, судорожные расстройства и эпилептический статус (Spiller H.A. et al., 1994; Storrow A., 1994). Таким образом, следует соблюдать определенную осторожность, выписывая большое количество бупропиона пациентам с суицидальными намерениями.

Лекарственные взаимодействия

Значимые лекарственные взаимодействия не характерны для бупропиона. Бупропион метаболизируется ферментом 2B6 цитохрома P450, который отвечает за метаболизм очень немногих препаратов (орфенадрина и циклофосфамида). Таким образом, потенциальные фармакокинетические взаимодействия с другими антидепрессантами или препаратами других групп маловероятны.

Любые препараты, которые снижают порог судорожной активности (а именно клозапин, теофиллин и кломипрамин), следует с осторожностью сочетать с бупропионом. Также целесообразно избегать применения бупропиона при зависимости от алкоголя или бензодиазепинов, поскольку резкая отмена этих препаратов на фоне бупропиона повышает риск судорожных расстройств.

Сочетание бупропиона с ИМАО противопоказано. При сочетании бупропиона с фенелзином повышается риск общей токсичности и гипертонических кризов.

Дозы и способы введения

У бупропиона относительно широкий диапазон терапевтических доз (200–450 мг/сут.). В соответствии с нашим опытом модальная оптимальная доза составляет 300–400 мг/сут. Бупропион выпускается в форме с немедленным высвобождением (таблетки 75 и 100 мг), с замедленным высвобождением (Веллбутрин SR, таблетки 100, 150 и 200 мг) для приема 2 раза в сутки и с пролонгированным высвобождением для приема 1 раз в сутки (таблетки 150 и 300 мг).

Миртазапин

Миртазапин (Ремерон), выпущенный в США в 1996 г., химически родственен миансерину – препарату, который в течение многих лет применяется в Европе. Миртазапин одобрен FDA для лечения депрессии, однако эффективен и при многих других расстройствах. Хотя за вторую половину 1990-х годов миртазапин не вошел в список наиболее широко используемых антидепрессантов, он занял значимое место в клинической практике. Дженерики миртазапина доступны на рынке с 2004 г.

Фармакологические эффекты

Миртазапин имеет тетрациклическую химическую структуру (рис. 3–5) и отличается от трициклических антидепрессантов. Механизм действия миртазапина достаточно необычен для антидепрессантов – он является антагонистом центральных пресинаптических α_2-адренорецепторов. Как блокатор α_2-адренорецепторов, миртазапин увеличивает выброс норадреналина. Усиление норадренергической активности приводит к быстрому повышению уровня серотонина в синапсах за счет мобилизации и выброса серотонина вследствие стимуляции α_1-адренорецепторов на теле серотонинергических нейронов. Миртазапин также блокирует 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторы. Миртазапин – неспецифический ингибитор обратного захвата всех моноаминовых нейромедиаторов. В то же время он является мощным антагонистом H_1-рецепторов – свойство, с которым связаны некоторые наиболее тяжелые

Рис. 3–5. Химическая структура миртазапина.

побочные эффекты. Миртазапин не вызывает выраженных антихолинергических эффектов и лишь в незначительной степени блокирует пресинаптические α-адренорецепторы. Поэтому миртазапин обычно не вызывает ортостатической гипотензии.

Миртазапин выпускается в таблетках по 7,5; 15; 30 и 45 мг. Быстрорастворимая форма препарата (Ремерон СолТаб) часто применяется у пожилых больных.

Миртазапин хорошо всасывается в ЖКТ и образует не менее 4 активных продуктов биотрансформации. Эти метаболиты, в том числе основной, десметилмиртазапин, менее эффективны, чем исходный препарат. Метаболизм миртазапина протекает с участием изоферментов 2D6, 3A3/4 и 1A2 цитохрома P450, при этом миртазапин не индуцирует и не подавляет активность этих ферментов печени (Fawcett J., Barkin R.L., 1998). Поэтому его можно безопасно принимать с другими психотропными препаратами.

Показания

В предмаркетинговых исследованиях, в которых участвовало несколько тысяч пациентов, миртазапин оказался сопоставим по эффективности с ТЦА амитриптилином и кломипрамином. Миртазапин эффективен как в амбулаторной терапии легкой депрессии, так и в терапии тяжелой депрессии в стационаре. В сравнении с тразодоном миртазапин более эффективен при лечении депрессии в стационаре (van Moffaert M. et al., 1995). Действие миртазапина также изучалось при кратковременных рекуррентных депрессиях, соответствующих всем критериям DSM-IV для большой депрессии, кроме продолжительности (American Psychiatric Association, 1994). Кратковременная депрессия длится менее 2 нед., однако повторяется несколько раз в год. Согласно опубликованным клиническим случаям, миртазапин в малых дозах эффективен при подобных депрессивных эпизодах (Stamenkovic M. et al., 1998). Миртазапин также может успешно купировать другие формы депрессии, в том числе атипичные и сезонные (Falkai P., 1999).

В последних исследованиях миртазапин изучался в сравнении с СИОЗС в терапии депрессивных расстройств (Fava M. et al., 2001; Leiononen E. et al., 1999; Quitkin F.M. et al., 2001; Wheatley D.P. et al., 1998). Показано, что миртазапин сравним по эффективности с флуоксетином, пароксетином и циталопрамом, причем в каждом исследовании он был незначительно, но более эффективен, чем препараты сравнения. В сопоставлении с СИОЗС миртазапин оказывает более быстрое анксиолитическое и антидепрессивное действие (Thompson C., 1999). При использовании миртазапина, в отличие от циталопрама и пароксетина, антидепрессивный и противотревожный эффекты иногда проявляются на 2-й неделе терапии. По результатам метаанализа M.E. Thase (2003), миртазапин значительно превосходит по эффективности СИОЗС. Однако в другом метаанализе, проведенном вслед за этим, более высокая эффективность миртазапина по сравнению с СИОЗС не была доказана (Papakostas G.I. et al., 2008), так что преимущества миртазапина перед СИОЗС скорее касаются

профиля побочных эффектов (менее выраженное нарушение половой функции, более сильный седативный эффект при приеме на ночь), чем эффективности.

Поскольку миртазапин, обладающий более выраженными седативными свойствами и способностью увеличивать массу тела, часто используют для замены СИОЗС, в исследовании STAR*D оценивалась эффективность миртазапина в достижении ремиссии при его назначении после двух неэффективных курсов терапии другими препаратами (Fava M. et al., 2006b). Миртазапин был сопоставим с нортриптилином по частоте ремиссии после двух безуспешных курсов лечения другими антидепрессантами. На этом позднем этапе исследования частота ремиссии по Шкале Гамильтона для оцеки депрессии при терапии миртазапином составила только 8%.

Кроме того, отмена миртазапина из-за побочных эффектов требовалась столь же часто, как отмена СИОЗС.

Ранее мы сообщали о результатах сравнения пароксетина и миртазапина у пожилых больных с депрессией (Schatzberg A.F. et al., 2002). Миртазапин обеспечивал более быстрый эффект при меньшей частоте преждевременной отмены из-за побочных эффектов, чем пароксетин.

Согласно предварительным данным открытых исследований, миртазапин более эффективен при большинстве тревожных расстройств, которые отвечают на СИОЗС или венлафаксин. Например, миртазапин может быть эффективным при паническом расстройстве, в том числе и с сопутствующей депрессией (Carpenter L.L. et al., 1999b). В случаях депрессии с коморбидным ГТР эффект наблюдается при назначении миртазапина в дозах 15–45 мг/сут. (Goodnick P.J. et al., 1999). В предварительных исследованиях миртазапина при ПТСР также получены многообещающие результаты (Connor K.M. et al., 1999).

Другое потенциальное показание к назначению миртазапина – усиление эффекта других антидепрессантов. Учитывая низкий риск фармакокинетического взаимодействия, миртазапин можно свободно комбинировать с другими антидепрессантами. Этот препарат, обладающий комплексными фармакологическими свойствами, может дополнять действие более специфичных антидепрессантов. По предварительным данным, миртазапин повышает эффективность СИОЗС (Carpenter L.L. et al., 1999a). Исследование P.Blier и соавт. (2010) показало, что у пациентов с большим депрессивным расстройством флуоксетин в сочетании с миртазапином значимо более эффективен, чем только флуоксетин. В отличие от этих данных, A.J.Rush и соавт. (2011) в исследовании CoMED не удалось выявить различий в эффективности при сравнительном исследовании пар препаратов эсциталопрам–плацебо, бупропион SR–эсциталопрам, венлафаксин–миртазапин. В исследовании STAR*D при сочетании миртазапина (средняя доза 36 мг/сут.) с венлафаксином (средняя доза 210 мг/сут.) ремиссия наступала только у 13% из числа пациентов, у которых были неэффективны 3 последовательных курса антидепрессантов (McGrath P.J. et al., 2006). Эти данные совпадают с показателями частоты ремиссии при назначении транилципромина после 3 неэффективных курсов терапии другими антидепрессантами. При этом комбинация венлафаксина и миртазапина переносится значительно лучше, чем транилципромин.

Сообщается, что миртазапин корректирует половую дисфункцию, вызванную СИОЗС (Farah A., 1999), однако в проведенном двойном слепом исследовании не удалось подтвердить эффективность миртазапина в терапии побочных эффектов со стороны половой функции (Michelson D. et al., 2000). Помимо этого, сообщается, что миртазапин способствует редукции негативных симптомов шизофрении (Berk M. et al., 2001), а также экстрапирамидных симптомов, вызванных антипсихотиками.

Как сообщалось ранее, миртазапин применялся в качестве эффективного противорвотного препарата при проведении химиотерпии (Kim S.W. et al., 2008) и обезболивающего средства в послеоперационном периоде (Chen C.C. et al., 2008). По данным недавно проведенного исследования, миртазапин значительно эффективнее, чем плацебо, подавлял тошноту у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, которым интратекально вводился морфин (Chang F.L. et al., 2010). По сравнению с более часто применяемыми антагонистами 5-HT_3-рецепторов, такими как ондансетрон (Зофран), дженерики миртазапина стоят значительно дешевле и обеспечивают дополнительные полезные эффекты, в частности седативный и анксиолитический. Несмотря на единичные сообщения о противорвотном эффекте у миртазапина, сопоставимом с эффектом других антагонистов 5-HT_3-рецепторов, сравнительное исследование этих препаратов не проводилось.

Побочные эффекты

В клинических исследованиях пациенты в целом хорошо переносили миртазапин. Наиболее частые побочные эффекты включают сухость во рту, седацию, сонливость и прибавку массы тела. Более чем у 50% пациентов, получавших Ремерон, наблюдалась сонливость, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 20%. Сонливость чаще развивается на низких дозах, чем на высоких, поскольку при использовании миртазапина в дозах менее 15 мг/сут. антигистаминные эффекты преобладают над норадренергическими и серотонинергическими. Таким образом, в контексте седации начальная доза 30 мг/сут. часто более эффективна и не уступает по переносимости в сравнении с дозой 7,5 мг/сут. В европейских исследованиях не обнаружено различий между дозами миртазапина 15 и 30 мг/сут. по выраженности седативного эффекта.

У некоторых пациентов терапия миртазапином затрудняется в связи с прибавкой массы тела и повышением аппетита. В краткосрочных исследованиях длительностью 6–12 нед. около 20% пациентов, получавших миртазапин, отмечали повышение аппетита, и у 7,5% пациентов наблюдалось увеличение массы тела на 7% и более. В соответствии с нашим клиническим опытом, при длительном применении миртазапина масса тела увеличивается как минимум у 20% пациентов. Наиболее действенный метод профилактики прибавки массы тела при терапии миртазапином – контроль за аппетитом и физические упражнения. Утверждение о том, что высокие дозы в меньшей степени повышают массу тела, чем низкие, как это показано в отношении седации, требует доказательств. Опубликованы отдельные клинические случаи успеш-

ной коррекции связанной с миртазапином прибавки массы тела с помощью H_2-антагонистов, например ранитидина в дозе 150 мг 2 раза в сутки, однако этот метод требует верификации. Некоторые клиницисты применяют с той же целью стимуляторы или сибутрамин. Однако сибутрамин, который является серотонинергическим препаратом, может повысить риск серотониновых побочных эффектов, а назначение стимуляторов требует оформления тройных рецептурных бланков и сопряжено с высокой вероятностью формирования зависимости. Прибавка массы тела реже наблюдается у пожилых больных.

В последние годы тщательно изучалось влияние миртазапина на обмен холестерина и триглицеридов. Установлено, что приблизительно у 15% пациентов значительно (>20%) повышаются уровни холестерина и у 6% существенно повышаются концентрации триглицеридов. Поэтому целесообразно определять уровни холестерина и триглицеридов перед назначением миртазапина и периодически повторять их оценку во время лечения, особенно при повышении этих показателей в анамнезе. Опубликованы единичные наблюдения эффективной редукции уровней холестерина и триглицеридов на фоне терапии миртазапином в дозе 10–80 мг/сут. за счет присоединения ингибиторов ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А)-редуктазы, например аторвастатина (Липитор). Несмотря на все клинические преимущества миртазапина, иногда при клинически значимом повышении уровня холестерина и триглицеридов проще сменить препарат. Наряду с бупропионом и нефазодоном миртазапин – один из немногих антидепрессантов, которые не вызывают нарушений половой функции. При замене СИОЗС на миртазапин исчезает половая дисфункция, вызванная СИОЗС (Koutouvidis N. et al., 1999). Получены данные о том, что добавление миртазапина в дозе 15–30 мг/сут. к СИОЗС может скорректировать побочные эффекты СИОЗС со стороны половой функции (Koutouvidis N. et al., 1999). Тем не менее в последнем двойном слепом исследовании миртазапина как средства коррекции побочных эффектов СИОЗС, связанных с половой функцией, не обнаружено его превосходства над плацебо (Michelson D. et al., 2002).

Иногда на фоне миртазапина наблюдается ортостатическая гипотензия или, напротив, гипертензия. Приблизительно у 7% пациентов развивается выраженное головокружение, которое отчасти связано с положением тела. Во время терапии миртазапином целесообразно периодически измерять артериальное давление, особенно у пожилых больных. Другой редкий, но клинически значимый побочный эффект миртазапина – повышение печеночных трансаминаз, которое отмечается примерно у 2% пациентов (такая же частота указывается для СИОЗС). Опасения, связанные с агранулоцитозом, которые высказывались перед внедрением препарата в клиническую практику, не подтвердились.

Передозировка

Миртазапин достаточно безопасен при передозировке. Не зафиксировано ни одного случая летального исхода после приема миртазапина в дозах до 2 г.

Наиболее частым симптомом передозировки является седация. Медицинская помощь при передозировке включает промывание желудка и общеукрепляющие мероприятия.

Лекарственные взаимодействия

Как отмечалось ранее, миртазапин характеризуется слабым потенциалом фармакокинетических взаимодействий. Наиболее типичным является синергическое взаимодействие с веществами, угнетающими ЦНС. Одновременный прием бензодиазепинов, барбитуратов или алкоголя повышает риск выраженной сонливости и седации. Сочетание миртазапина и веществ, угнетающих ЦНС, оказывает аддитивный эффект на двигательные расстройства.

Просеротонинергические свойства миртазапина повышают риск развития серотонинового синдрома, хотя его вероятность в значительной степени снижается за счет блокады 5-HT_2- и 5-HT_3-постсинаптических рецепторов. Влияние на α_2-адренорецепторы связано с риском гипертонических кризов при сочетанном применении миртазапина с ИМАО, в связи с чем миртазапин необходимо отменить за 2 нед. до назначения ИМАО и наоборот.

Дозы и способы введения

Несмотря на то что рекомендуемая стартовая доза составляет 15 мг/сут., мы советуем в большинстве случаев назначать 30 мг/сут. У пожилых больных, а также при выраженной инсомнии следует начинать терапию с дозы 15 мг/сут. Затем можно повышать дозу на 15 мг каждые 2 недели до максимальнойдопустимой дозы 45 мг/сут. В Европе максимальная разрешенная доза миртазапина составляет 60 мг/сут., и мы иногда повышаем дозу препарата до этого уровня при резистентных состояниях. Миртазапин принимается 1 раз в сутки за 1 ч до сна.

Вилазодон

Вилазодон – серотонинергический препарат, одобренный FDA в 2011 г. для лечения большого депрессивного расстройства. По химической структуре он представляет собой многочленное кольцо, которое обеспечивает возможность прочного связывания с транспортным белком серотонина; способность вилазодона связываться с транспортным белком дофамина и норадреналина минимальная. По механизму действия он является СИОЗС и парциальным агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов (Guay D.R., 2012). Таким образом, вилазодон является в каком-то смысле комбинацией СИОЗС и буспирона.

Вилазодон хорошо всасывается, причем всасываемость его улучшается, если его принимать с жирной пищей. Он быстро разрушается изоферментом CYP3A4 и в гораздо меньшей степени в его метаболизме участвуют CYP2C19 и CYP2D6. Только 1% принятой дозы вилазодона выводится с мочой в неизмененном виде. Поскольку вилазодон является в основном

субстратом CYP3A4, сильные ингибиторы этого фермента, такие как кетоконазол, могут повысить концентрацию вилазодона в сыворотке крови на 50% и более. С другой стороны, вилазодон не оказывает сильного ингибирующего или индуцирующего действия на какой-либо изофермент и является слабым индуктором CYP2C19.

Вилазодон был одобрен для лечения депрессии в основном по результатам двух рандомизированных контролируемых испытаний. В обоих исследованиях прием этого препарата в дозе 40 мг в течение 8 нед. в большей степени уменьшал проявления депрессии, чем плацебо. О результатах терапии судили по шкале Монтгомери–Асберг для оценки депрессии (шкала MARDS) (Khan A. et al., 2011; Rickels K. et al., 2009). У пациентов, принимавших вилазодон, снижение суммарного балла по этой шкале составило 2,5–3,2 балла по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо. Однако если учитывали и такой критерий, как достижение ремиссии, то вилазодон не намного больше превосходил плацебо по эффективности. С точки зрения эффективности терапии нет оснований считать, что вилазодон имеет какие-либо преимущества перед другими антидепрессантами.

Что касается переносимости, то вилазодон в некоторых случаях может иметь определенные преимущества. Например, частота побочных эффектов со стороны половой системы и прибавка массы тела при лечении вилазодоном меньше, чем при применении других антидепрессантов, но у вилазодона более выражены побочные эффекты со стороны ЖКТ, проявляющиеся диареей, тошнотой, рвотой. Как и при приеме других серотонинергических антидепрессантов, тошнота и рвота у большинства пациентов со временем уменьшаются; постепенное медленное титрование дозы, а также прием препарата с пищей (желательно нежирной) помогают уменьшить рвоту. Однако с сожалением приходится отметить, что диарея сохраняется у многих пациентов.

Титровать дозу вилазодона следует постепенно, чтобы снизить риск побочных эффектов со стороны ЖКТ. Обычно терапию начинают с дозы 10 мг/сут. в течение 1-й недели, после чего в течение 2-й недели дозу повышают до 20 мг/сут. и на 3-й неделе доводят до целевой (40 мг/сут.). Ускорение титрации дозы не влияет на быстроту наступления клинического эффекта, но повышает риск желудочно-кишечных расстройств. Также нет данных об увеличении числа больных, у которых достигается эффект при дозе препарата, превышающей 40 мг/сут., однако у некоторых пациентов вилазодон проявляет клинический эффект только при повышении дозы до 60 или даже 80 мг/сут.

Вортиоксетин

Вортиоксетин – новый препарат, который, как и СИОЗС, является ингибитором обратного захвата серотонина. Кроме того, вортиоксетин оказывает прямое действие на многие 5-HT-рецепторы (Stenkrona P. et al., 2013). Исследования *in vitro* показывают, что вортиоксетин является антагонистом 5-HT_3-, 5-HT_7- и 5-HT_{1D}-рецепторов, парциальным агонистом 5-HT_{1B}-рецепторов

и агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов. Вортиоксетин не оказывает сильного ингибирующего действия на изоферменты цитохромной системы, но быстро метаболизируется путем окисления CYP2D6 и другими изоферментами и затем связывается с глюкуроновой кислотой. Вортиоксетин образует прочную связь с белками и характеризуется линейной и дозопропорциональной фармакокинетикой. Он является субстратом CYP2D6 и 2B6, поэтому назначение его с ингибиторами 2D6, например пароксетином, может потребовать снижения дозы. Индукторы ферментов цитохромной системы (CYP), такие как рифампицин, карбамазепин и фенитоин снижают уровень вортиоксетина в сыворотке крови, что может потребовать повышения дозы вортиоксетина.

Регистрационные исследования вортиоксетина включают 6 острых контролируемых исследований (например, Alvarez E. et al., 2012; Boulenger J.P. et al., 2014), в том числе одно исследование, выполненное на пожилых пациентах (Gibb A., Deeks E.D., 2014). Во всех этих исследованиях были получены статистически достоверные результаты по сравнению с контрольными группами пациентов, получавших плацебо; результаты оценивались на 6–8-й неделе относительно исходных значений по Шкале Гамильтона для оценки депрессии (содержащей 24 пункта) и MADRS. Кроме того, была изучена также возможность применения вортиоксетина для поддерживающей терапии. Длительность приема препарата составила 64 нед. Отмечено снижение риска рецидивов, ожидаемое всегда при длительном лечении антидепрессантами.

Наиболее частыми побочными эффектами вортиоксетина были желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту и запор (Alam M.Y. et al., 2014). Вероятность появления тошноты зависит от дозы препарата; при дозе 20 мг/сут. тошноту отмечали до 32% пациентов, в то время как при дозе 5 мг/сут. – 21%. Появление запоров вместе с тошнотой также зависело от дозы вортиоксетина: у пациентов, принимающих препарат в дозе 20 мг/сут., запоры отмечены в 2 раза чаще (в 6 и 3% случаев соответственно), чем у пациентов, которые принимали 5 мг/сут. В клинических испытаниях тошнота была наиболее частой причиной отмены препарата.

Начальная доза вортиоксетина составляет обычно 10 мг/сут. в 1-ю неделю терапии, целевая доза составляет 20 мг/сут. и достигается на 2-й неделе лечения. Если пациент плохо переносит дозу 10 мг/сут., ее можно уменьшить до 5 мг/сут., после чего подобрать оптимальную дозу путем титрации. В контролируемых исследованиях доза 20 мг/сут. была более эффективной, чем 5 или 10 мг/сут. Однако дозы, превышающие 20 мг/сут., недостаточно изучены, и пока не ясно, имеют ли они какое-либо дополнительное преимущество.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты

Химическая структура

ТЦА и родственные им препараты удивительно мало различаются по химической структуре (рис. 3–6). Дезипрамин и нортриптилин – деметилированные метаболиты имипрамина и амитриптилина соответственно. Амоксапин

$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

Имипрамин

$CH_2CHCH_2N(CH_3)_2$, CH_3

Тримипрамин

$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

Амитриптилин

$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$

Дезипрамин

$CHCH_2CH_2NCH_3$

Доксепин

$CHCH_2CH_2NHCH_3$

Нортриптилин

$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$

Протриптилин

$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, CH_2, CH_2

Мапротилин

O, N, Cl, N, N, H

Амоксапин

N, Cl, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

Кломипрамина гидрохлорид

Рис. 3–6. Химическая структура трициклических и тетрациклических антидепрессантов.

ТЦА: обзор	
Эффективность	Препараты второго или третьего ряда при большой депрессии (все одобрены FDA) Паническое расстройство ОКР (кломипрамин одобрен FDA) Болевые синдромы Профилактика мигрени Энурез (имипрамин одобрен FDA)
Побочные эффекты	Сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, нечеткость зрения, спутанность сознания Прибавка массы тела Седация Половая дисфункция Ортостатическая гипотензия Тахикардия Нарушения сердечной проводимости
Дозы и способы введения	Дозу подбирают индивидуально, начиная с низких доз (25–50 мг) для имипрамина и амитриптилина. Повышают на 25–50 мг каждые 3–7 дней до целевой дозы 150–300 мг/сут. (Нортриптилин следует назначать в дозе 10–25 мг и повышать при необходимости до максимальной допустимой дозы 150 мг/сут.). После стабилизации дозы контролируют уровни препарата в плазме и параметры ЭКГ
Безопасность при передозировке	Передозировка смертельно опасна (вызывают аритмии) Необходимо промывание желудка и подключение к монитору ЭКГ для наблюдения за увеличением комплекса QRS
Отмена	Гриппоподобные и желудочно-кишечные симптомы вследствие изменения холинергической передачи
Лекарственные взаимодействия	Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седация, атаксия Антикоагулянты: ↑ уровень варфарина Антипсихотики: ↑ уровень ТЦА и антипсихотиков Циметидин: ↑ уровень ТЦА Клонидин: гипертонические кризы (**избегать**) L-дофа: ↓ всасывание ТЦА ИМАО: серотониновый синдром (избегать назначения кломипрамина; имипрамин и амитриптилин можно использовать при условии тщательного наблюдения) Стимуляторы: ↑ уровень ТЦА Гормональные контрацептивы: ↑ уровень ТЦА Хинидин: ↑ аритмии (**избегать**) СИОЗС: ↑ уровень ТЦА Симпатомиметики: ↑ аритмии, гипертензия, тахикардия

представляет собой производное антипсихотика локсапина и имеет дополнительный четвертый цикл в боковой цепи. Мапротилин – тетрациклическое соединение, в котором четвертый цикл расположен перпендикулярно трем основным, а боковая цепь не отличается от таковой у дезипрамина.

Фармакологические эффекты

Фармакологические эффекты трициклических и тетрациклических антидепрессантов в значительной степени сходны. Сначала особое внимание уделялось относительной мощности блокады обратного захвата норадреналина и серотонина. На основании этих различий были выдвинуты теории о причинах депрессии, в том числе гипотеза низкого уровня норадреналина и серотонина. В последние годы теории патогенеза депрессии стали более сложными, поскольку обнаружено, что фармакологические эффекты этих препаратов в значительной степени выходят за рамки немедленного блокирования обратного захвата моноаминов и включают более поздние вторичные влияния на пре- и постсинаптические рецепторы, системы вторичных мессенджеров и другие нейромедиаторные системы. Эти эффекты могут быть причиной различий в профилях эффективности и побочных эффектов препаратов. Одно время соотношение блокады обратного захвата норадреналина и серотонина использовалось для объяснения пропорции седативных (серотониновых) и активирующих (норадреналиновых) свойств. Седация, которую ранее объясняли антисеротониновыми и антихолинергическими эффектами, частично связана с антигистаминовым (H_1-блокирующим) действием ТЦА. По мнению некоторых исследователей, прибавка массы тела также может быть связана с блокадой H_1-рецепторов. За счет блокады H_1-рецепторов ТЦА также способствуют заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Антихолинергические эффекты включают сухость во рту, запоры, задержку мочи, нечеткость зрения и спутанность сознания.

Соотношения блокады обратного захвата норадреналина и серотонина для антидепрессантов, кроме ИМАО, представлены в таблице 3–7. Данные об относительном влиянии препаратов на рецепторы ацетилхолина, а также α_1-, H_1-, 5-HT_1- и 5-HT_2-рецепторы приводятся в таблице 3–8. Эти показатели основаны на результатах исследований связывания с рецепторами в лабораторных и клинических условиях. Обратите внимание, что ТЦА, которые в настоящее время выпускаются в США, – относительно слабые ингибиторы обратного захвата серотонина. Кломипрамин – единственное исключение. Действительно, в некоторых моделях *in vivo* ТЦА (помимо кломипрамина), как и тразодон, не подавляют обратный захват серотонина. Более того, в недавних исследованиях показано, что некоторые антидепрессанты блокируют рецепторы серотонина, т.е. являются 5-HT-антагонистами. В целом лабораторные данные свидетельствуют о том, что все ТЦА, кроме кломипрамина (см. гл. 6 «Противотревожные препараты»), проявляют слабые серотонинергические свойства. Напротив, СИОЗС являются относительно селективными блокаторами обратного захвата серотонина со слабыми свойствами рецепторных антагонистов. Таким образом,

Таблица 3–7. Способность не-ИМАО-антидепрессантов ингибировать обратный захват норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ)

Антидепрессант	НА	5-НТ
Амитриптилин	+	++
Амоксапин	++	+
Бупропион	+/–	0
Циталопрам/эсциталопрам	0	+++
Кломипрамин	++	+++
Дезипрамин	+++	+
Доксепин	+	+
Флуоксетин	0	+++
Флувоксамин	0	+++
Имипрамин	+	++
Левомилнаципран	++	
Мапротилин	++	0
Миртазапин	+	–
Нефазодон	0/+	+
Нортриптилин	++	+
Пароксетин	+[a]	+++
Протриптилин	+++	+
Сертралин	0	+++
Тразодон	0	+
Тримипрамин	0	0
Венлафаксин	+	++

Примечание. Данные приблизительны и основаны на результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, а также сравнительных клинических исследованиях активности. В данные о кломипрамине включены результаты оценки двух активных метаболитов с выраженным влиянием на норадренергическую систему. В определенных моделях *in vivo* ТЦА (кроме кломипрамина) и тразодон не блокировали захват серотонина. Выраженность эффекта представлена по шкале от 0 (нет эффекта) до «+++» (выраженный эффект).
«+/–» означает пограничный эффект.
[a] Эффект проявляется в высоких дозах.

эти препараты обеспечивают врачам возможность выбора. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты практически лишены свойств ингибиторов обратного захвата дофамина. Из доступных антидепрессантов только сертралин и бупропион оказывают подобные эффекты, но в довольно слабой степени. Различия в биологических эффектах помогают выбрать препарат по основному и побочным эффектам. Типы побочных эффектов трициклических и тетрациклических антидепрессантов представлены в таблице 3–9.

Показания

Основное показание к ТЦА и родственным препаратам, одобренное FDA, – большая депрессия. Другие зарегистрированные в FDA показания включа-

Таблица 3–8. Соотношение блокады различных рецепторов для антидепрессантов

Антидепрессант	МХР	α_1	H_1	5-HT_1	5-HT_2
Амитриптилин	+++	+++	++	+/–	+/–
Амоксапин	+	++	+	+/–	+++
Бупропион	0	0	0	0	0
Циталопрам/эсциталопрам	0	0	0	0	
Кломипрамин	+	++	+	0	+
Дезипрамин	+	+	+	0	+/–
Доксепин	++	+++	+++	+/–	+/–
Флуоксетин	0	0	0	0	+/–
Флувоксамин	0	0	0	0	0
Имипрамин	++	+	+	0	+/–
Мапротилин	+	+	++	0	+/–
Миртазапин	0	0	+++	+	+
Нефазодон	0	+	0	+	++
Нортриптилин	+	+	+	+/–	+
Пароксетин	+	0	0	0	0
Протриптилин	+++	+	+	0	+
Сертралин	0	0	0	0	0
Тразодон	0	++	+/–	+	++
Тримипрамин	++	++	+++	0	+/–
Венлафаксин	0	0	0	0	0

Примечание. Данные об относительной активности приблизительны и основаны на результатах исследований *in vivo* и *in vitro*, а также клинических испытаний. МХР – мускариновые холинорецепторы; α_1 – α_1-адренорецепторы; H_1 – гистаминовые рецепторы типа 1; 5-HT_1 – серотониновые рецепторы типа 1; 5-HT_2 – серотониновые рецепторы типа 2. Выраженность эффекта представлена по шкале от 0 (нет эффекта) до «+++» (выраженный эффект). «+/–» – пограничный эффект.

Таблица 3–9. Частые или тяжелые побочные эффекты трициклических и тетрациклических антидепрессантов

Антихолинергические	**ЦНС**
Сухость во рту	Тремор
Запор	Седация
Нечеткость зрения	Стимуляция
Задержка мочеиспускания	Миоклонические подергивания мышц
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Судорожные расстройства (мапротилин)
	Экстрапирамидные симптомы (амоксапин)
Сердечно-сосудистые	**Другие**
Ортостатическая гипотензия	Потливость
Сердцебиение	Прибавка массы тела
Замедление сердечной проводимости	Половая дисфункция
Артериальная гипертензия	Импотенция

ют тревогу (для доксепина) и энурез у детей (для имипрамина в качестве средства дополнительной терапии). Однако клиническое применение этих антидепрессантов значительно выходит за рамки официальных показаний. ТЦА широко используются для лечения таких расстройств, как инсомния (особенно амитриптилин и доксепин), головная боль (чаще амитриптилин, имипрамин и доксепин), агорафобия с паническими атаками (в первую очередь имипрамин и кломипрамин), хронические болевые синдромы (чаще доксепин и мапротилин) и нервная булимия (имипрамин и дезипрамин). Также сообщается, что имипрамин эффективен при ГТР, а тримипрамин и доксепин – при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Последний из синтезированных ТЦА, кломипрамин, отличается высокой эффективностью при ОКР и, как и СИОЗС, одобрен FDA для применения по этому показанию. Очевидно, что ТЦА обладают довольно широким спектром фармакологических свойств, что определяет разнообразие клинических эффектов (подробнее о применении ТЦА при тревожных расстройствах см. в пункте об антидепрессантах в главе 6 «Противотревожные препараты»).

В настоящее время в США доступны 8 трициклических и 2 тетрациклических антидепрессанта. Один из ТЦА, кломипрамин, зарегистрирован для лечения ОКР, но не депрессии. Тем не менее во всем мире он применяется как основной антидепрессант, особенно в случаях резистентных депрессий. Международные и торговые названия, формы выпуска и дозировки, а также диапазоны терапевтических доз трициклических и тетрациклических антидепрессантов приведены в таблице 3–10.

Сроки оригинальных патентов на все эти препараты истекли, и в настоящее время выпускаются дженерики. В США использование дженериков вызывает разногласия. Несмотря на то что дженерики представляются более экономичными для потребителя, некоторые врачи сомневаются в их фармакологической эквивалентности. Одна из проблем связана с принятым FDA определением биоэквивалентности, в соответствии с которым основным требованием является не более чем 20–30% различие в концентрации активного вещества в крови при назначении идентичной дозы дженерика и оригинального препарата. Более того, фармацевтические компании не обязаны доказывать эквивалентность клинического или биологического действия препаратов. В настоящее время этот вопрос решается, поскольку производители лекарств совершенствуют методы производства.

Концентрация препарата в крови

В последние десятилетия много внимания уделяется определению концентрации препарата в плазме крови для оценки динамики состояния пациентов во время психофармакотерапии. В настоящее время концентрацию препарата в крови измеряют преимущественно для ТЦА, типичных антипсихотиков, клозапина, карбоната лития и антиконвульсантов. Определение этого показателя для СИОЗС и более новых антидепрессантов не имеет смысла. Оценка концентрации бензодиазепинов в крови проводится редко, а сама методи-

Таблица 3–10. Трициклические и тетрациклические антидепрессанты: названия, формы выпуска и дозировки, стандартные дозы

Международное название	Торговое название[a]	Формы выпуска и дозировки	Диапазон терапевтических доз, мг/сут.[b]
Трициклические			
Амитриптилин	Элавил	Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	150–300
Кломипрамин	Анафранил	Капсулы: 25, 50, 75 мг	100–250
Дезипрамин	Норпрамин	Таблетки: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	150–300
Доксепин	Синекван	Капсулы: 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/мл (флакон 120 мл)	150–300
Имипрамин	Тофранил	Таблетки: 10, 25, 50 мг	150–300
Имипрамина памоат	Тофранил PM[c]	Капсулы: 75, 100, 125, 150 мг	150–300
Нортриптилин	Авентил, Памелор	Капсулы: 10, 25, 50, 75 мг Раствор для приема внутрь: 10 мг/5 мл (флакон 480 мл)	50–150
Протриптилин	Вивактил	Таблетки: 5, 10 мг	15–60
Тримипрамина малеат	Сурмонтил	Капсулы: 25, 50, 100 мг	150–300
Тетрациклические			
Амоксапин	Асендин	Таблетки: 25, 50, 100, 150 мг	150–400
Мапротилин	Людиомил	Таблетки: 25, 50, 75 мг	150–225

[a] Все указанные трициклические и тетрациклические антидепрессанты доступны в виде дженериков. Большинство перечисленных фирменных препаратов были отменены.

[b] Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (меньше, чем нижняя граница диапазона в таблице), другим могут потребоваться более высокие дозы.

[c] Замедленного высвобождения.

ка не столь доступна. Концентрацию препарата определяют в сыворотке (например, для карбоната лития и антиконвульсантов) или плазме (например, для ТЦА). Для антипсихотиков помимо измерения их концентрации в крови в некоторых лабораториях также определяют относительное связывание с дофаминовыми рецепторами (так называемый радиорецепторный анализ), однако эта методика не имеет широкого распространения.

Обычно уровень ТЦА в сыворотке определяют через 8–12 ч после последнего приема препарата, чтобы избежать ложного пика концентрации, который регистрируется непосредственно после введения. Уровень в плазме определяется более точно при взятии крови после достижения равновесной концентрации (т.е. значения, при котором доза препарата обеспечивает постоянную концентрацию в крови) при многократном суточном приеме. Для большинства ТЦА этот период составляет 5–7 дней.

Концентрация в плазме – очень важный показатель метаболизма препарата. После однократного приема одной и той же дозы (в миллиграммах на килограмм) концентрация ТЦА в плазме может различаться у разных людей в 30 раз, что отражает индивидуальные различия активности всасывания и метаболизма препаратов. ТЦА частично метаболизируются при участии изофермента 2D6 семейства цитохромов P450. Приблизительно у 5–7% представителей европеоидной расы выявляется дефицит данного фермента. Кроме того, метаболизм ТЦА зависит от возраста, а также подавления или активации ферментов другими препаратами. Очевидно, что при медленном метаболизме (например, у пожилых) повышается риск достижения токсической концентрации препарата, тогда как при быстром метаболизме концентрацию препарата трудно повысить до терапевтического уровня. Однако у большинства пациентов показатели метаболизма располагаются в центральной части параболической кривой нормального распределения.

Эффект ТЦА наиболее отчетливо проявляется при тяжелой большой депрессии. При неэндогенных депрессиях или дистимии связь между уровнем ТЦА и клиническим эффектом минимальная или вовсе отсутствует. Описаны два типа положительной зависимости клинического эффекта от уровня ТЦА при эндогенной депрессии. A.Glassman и соавт. (1977) сообщают о сигмовидной связи между эффектом и суммарной концентрацией имипрамина и дезипрамина. Клинический эффект нарастает пропорционально увеличению концентрации препарата в плазме приблизительно до 250 нг/мл, а затем стабилизируется (рис. 3–7). A.Glassman и соавт. приводят частоту эффекта 30, 67 и 93% для концентраций в плазмеменее 150, 150–225 и более 225 нг/мл соответственно. Для нортриптилина установлена криволинейная зависимость, как показано на рисунке 3–8. Эффект увеличивается по мере повышения концентрации в плазме и выходит на плато в интервале концентраций 50–150 нг/мл, а затем ослабевает при концентрациях более 150 нг/мл. Критический интервал 50–150 нг/мл называется терапевтическим окном. Пациенты, не обнаруживающие эффекта при концентрации препарата в плазме примерно 150 нг/мл, могут отвечать на снижение дозы и концентрации

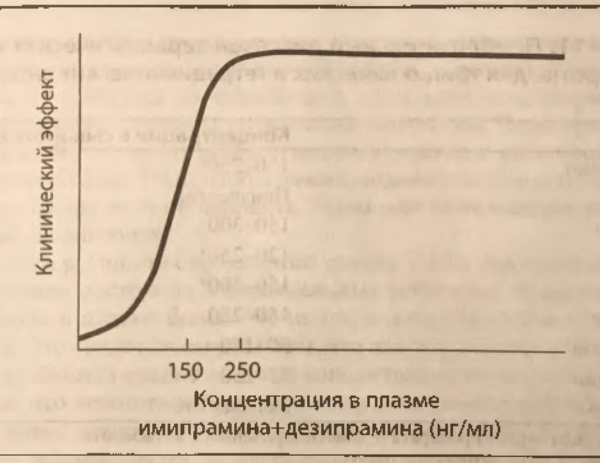


Рис. 3–7. Сигмовидный характер зависимости клинического ответа от суммарной плазменной концентрации имипрамина и дезипрамина.

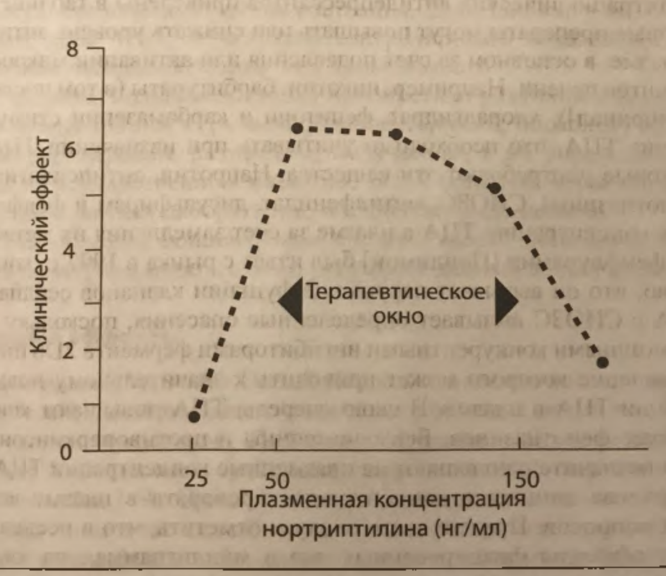


Рис. 3–8. Криволинейная зависимость между клиническим ответом и концентрацией нортриптилина в плазме.

в плазме до минимального предела терапевтического окна. Недостаточный эффект при концентрации выше максимальной границы терапевтического окна не связан с побочными эффектами. Терапевтическое окно возможно и для других препаратов, но оно не столь отчетливо, как у нортриптилина.

Таблица 3–11. Приблизительный диапазон терапевтических концентраций в сыворотке для трициклических и тетрациклических антидепрессантов

Препарат	Концентрация в сыворотке, нг/мл
Амитриптилин	100–250[a]
Амоксапин	Неизвестна
Дезипрамин	150–300
Доксепин	120–250[a]
Имипрамин	150–300[a]
Мапротилин	150–250
Нортриптилин[b]	50–150
Протриптилин	75–250
Тримипрамин	Неизвестна

[a] Суммарная концентрация препарата и деметилированного метаболита.
[b] Имеет отчетливое терапевтическое окно.

Приблизительные терапевтические концентрации в плазме для трициклических и тетрациклических антидепрессантов приведены в таблице 3–11.

Некоторые препараты могут повышать или снижать уровень антидепрессанта в плазме, в основном за счет подавления или активации микросомальных ферментов печени. Например, никотин, барбитураты (в том числе буталбитал [Фиоринал]), хлоралгидрат, фенитоин и карбамазепин стимулируют расщепление ТЦА, что необходимо учитывать при назначении ТЦА пациентам, которые употребляют эти вещества. Напротив, антипсихотики (особенно фенотиазины), СИОЗС, метилфенидат, дисульфирам и фенфлурамин повышают концентрацию ТЦА в плазме за счет замедления их метаболизма в печени (фенфлурамин [Пондимин] был изъят с рынка в 1997 г., когда было обнаружено, что он вызывает нарушение функции клапанов сердца). Сочетание ТЦА с СИОЗС вызывает определенные опасения, поскольку СИОЗС являются мощными конкурентными ингибиторами фермента 2D6 цитохрома P450, подавление которого может приводить к значительному повышению концентрации ТЦА в плазме. В свою очередь, ТЦА повышают концентрацию в плазме фенотиазинов. Бензодиазепины и противопаркинсонические препараты незначительно влияют на плазменные концентрации ТЦА.

При анализе данных о концентрации препарата в плазме возникает целый ряд вопросов. Прежде всего следует отметить, что в исследованиях оценивают эффекты фиксированных доз в миллиграммах на килограмм (мг/кг), поэтому возможно, что пациент с определенной концентрацией ТЦА в плазме (например, 250 нг/мл), получающий определенную дозу препарата (например, 300 мг/сут. имипрамина), мог бы ответить на более низкую дозу при более низкой концентрации в плазме. Концентрация в плазме может быть показателем адекватности терапии. Если не наступает улучшения после курса имипрамина длительностью 4–6 нед., а концентрация препарата в плазме не превышает 150 нг/мл, можно добиться эффекта повышением

дозы и, соответственно, увеличением плазменной концентрации до 200 нг/мл и более. С другой стороны, если при той же дозе и концентрации наблюдается эффект, то не требуется их повышения, даже если концентрация в плазме ниже минимальной границы терапевтического окна. Некоторые исследователи предлагают измерять концентрацию в плазме у всех пациентов, обнаруживающих эффект ТЦА, чтобы узнать индивидуальную терапевтическую концентрацию для данного пациента. Это может быть важным при повторных депрессивных эпизодах.

Иногда при рутинном определении уровня ТЦА у пациента при значительном улучшении состояния и минимальных побочных эффектах выявляется концентрация в плазме более 400 нг/мл, а попытка снизить дозу приводит к рецидиву. Это свидетельствует о том, что для улучщения состояния данному пациенту требуются крайне высокие концентрации препарата в плазме. Предполагается, что некоторым пациентам для достижения эффекта необходимы большие дозы, которые создают крайне высокие концентрации в плазме, однако этот подход связан со значительным риском.

Тем не менее только амитриптилин проявляет отчетливую токсичность при концентрациях в плазме около 500 нг/мл. Очевидно, что в таких случаях требуется клиническая оценка состояния. Если пациенту помогают только высокие дозы ТЦА, необходимо контролировать показатели ЭКГ, чтобы исключить замедление сердечной проводимости.

В прошлом большое значение приобретали различия в методиках измерения концентраций ТЦА между лабораториями, поскольку врачи не могли интерпретировать результаты, полученные в их учреждениях. В связи с этим в государственном масштабе были приняты меры по валидизации результатов разных лабораторий, и проблема была решена.

Таким образом, концентрация в плазме может дать врачу ценную клиническую информацию, если он учитывает данный аспект фармакотерапии.

Побочные эффекты

В справочнике *Physician's Desk Reference*, основанном на инструкциях производителей, подчеркивается множество побочных эффектов ТЦА и сходных с ними препаратов. Побочные эффекты можно классифицировать в рамках больших категорий: антихолинергические, сердечно-сосудистые и т.д. (см. табл. 3–9). Однако такое деление представляется искусственным, поскольку один и тот же побочный эффект (например, седация) может быть связан с различными нейрохимическими механизмами (например, блокадой действия гистамина, повышением уровня серотонина, антагонизмом к 5-HT_2-рецепторам) или взаимодействием нескольких механизмов. Кроме того, некоторые побочные эффекты отражают влияние на головной мозг, периферическую нервную систему или оба отдела нервной системы одновременно (например, ортостатическая гипотензия).

Как клиницист может уменьшить побочные эффекты? В некоторых случаях, особенно при наличии сопутствующей соматической патологии,

их не удается устранить полностью. Тем не менее состояние пациента можно улучшить, особенно при слабо выраженных нежелательных реакциях у соматически здоровых людей.

Крайне важно *отношение* врача к препарату. Раньше многие врачи были негативно настроены по отношению к фармакотерапии, и это косвенно или непосредственно передавалось пациентам, особенно если инициатива медикаментозного лечения исходила не от врача, а от пациента. По нашему опыту, такое отношение тяжело для пациента, так как он должен полагаться на уверенность врача в необходимости лекарственной терапии и способности справиться с побочными эффектами. За последние годы эта проблема была решена, поскольку клиницисты выработали обоснованную и рациональную точку зрения на медикаментозную терапию.

Общий принцип назначения препаратов состоит в том, что некоторые побочные эффекты могут быть ослаблены снижением дозы или более медленным ее повышением. По нашему опыту, это особенно справедливо для рано появляющегося ощущения «пустоты», деперсонализации, спутанности сознания, ортостатической гипотензии и выраженной седации. Если эти реакции сохраняются при более осторожном повышении дозы, может потребоваться замена на другой ТЦА или препарат другого класса. Для уменьшения антихолинергических побочных эффектов или седации целесообразен перевод на дезипрамин. При ортостатической гипотензии часто помогает замена на нортриптилин, который вызывает этот побочный эффект только в концентрациях выше максимальной границы терапевтического окна. Таким образом, нортриптилин лучше переносится, чем имипрамин, при использовании которого ортостатическая гипотензия часто развивается при низких концентрациях в плазме (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 126). Нортриптилин успешно применялся в нескольких исследованиях при депрессиях в пожилом возрасте и депрессиях после инсульта.

Сообщается, что периферические антихолинергические побочные эффекты можно скорректировать назначением прохолинергического препарата бетанехола в дозах 25–50 мг, 3 или 4 раза в сутки; прием следует продолжать в течение всего курса ТЦА. Этот препарат особенно эффективен при задержке мочеиспускания. При антихолинергическом делирии для уточнения диагноза можно ввести физостигмин (прохолинергический препарат центрального действия) внутривенно или внутримышечно.

Нечеткость зрения в результате действия ТЦА можно устранить при помощи капель 4% пилокарпина или бетанехола перорально. Если в остальном ТЦА хорошо переносится и эффективен, в связи с чем планируется применять его длительное время, возможна коррекция зрения с помощью очков.

При выраженной сухости во рту можно использовать 1% раствор пилокарпина, который готовят из 4% раствора (глазные капли), разбавленного тремя частями воды. Этим раствором можно полоскать рот в течение нескольких минут за 30–40 мин до того, как потребуется повышенная саливация. Например, можно использовать этот препарат перед чтением лекции. Для коррекции того же эффекта можно использовать таблетки бетанехола 5 и 10 мг сублинг-

вально. Нам неизвестны подобные исследования, однако антихолинергические эффекты можно устранить ингибиторами холинэстеразы.

Прибавка массы тела – серьезный побочный эффект ТЦА, возможно, связанный с антигистаминным действием, особенно характерный для амитриптилина и доксепина, который трудно контролировать фармакологически. Часто пациенты, у которых повышается масса тела на фоне ТЦА, продолжают набирать массу тела после перевода на другой препарат этого класса. В некоторых случаях перевод на один из новейших антидепрессантов – единственный способ сохранить антидепрессивный эффект и скорректировать прибавку массы тела, поскольку ИМАО также повышают массу тела.

К сожалению, некоторые пациенты продолжают набирать массу тела на фоне препарата, оказывающего хороший антидепрессивный эффект. В таких случаях поддержка и советы по диете могут быть единственным средством помощи. Снижение массы тела можно облегчить добавлением топирамата.

Два тетрациклических препарата, мапротилин и амоксапин, вызывают тяжелые побочные эффекты – судорожные расстройства и экстрапирамидные симптомы, которые реже наблюдаются на фоне стандартных ТЦА. В ряде публикаций клинических случаев описаны судорожные расстройства, вызванные мапротилином. Наша группа опубликовала данные об 11 пациентах, у которых мапротилин вызывал судорожные состояния во время лечения в стационаре. Кроме того, было проведено исследование всех связанных с мапротилином судорожных расстройств, зарегистрированных в США (Dessain E.C. et al., 1986). В нашей части исследования основным фактором риска было длительное лечение (более 6 нед.) высокими дозами ТЦА (225–400 мг/сут.). Это было подтверждено исследованием в масштабах страны. Кроме того, по данным национального исследования, еще одним важным фактором риска является быстрое наращивание дозы (до 150 мг/сут. за 7 дней). При исключении этих двух факторов риск судорожных расстройств снижается до уровня, свойственного для классических антидепрессантов (приблизительно 0,2%). Производители мапротилина внесли соответствующие изменения в инструкцию с рекомендациями начинать лечение с 75 мг/сут. и сохранять эту дозу в течение 2 нед., применять максимальную дозу 225 мг/сут. до 6 нед. и использовать для поддерживающей терапии дозу не выше 175 мг/сут. До этих изменений рекомендуемый режим дозирования мапротилина неотличался от такового для имипрамина.

Амоксапин вызывает ряд побочных эффектов, связанных с блокированием дофаминовых рецепторов. Они сходны с типичными побочными эффектами антипсихотика локсапина, например галакторея, акатизия, другие экстрапирамидные расстройства и даже несколько случаев дискинезии. Амоксапин метаболизируется до 7-OH-метаболита. У некоторых пациентов происходит параллельное гидроксилирование в восьмом положении и накопление метаболита, обладающего свойствами антипсихотика. Мы рекомендуем отмену препарата (постепенную или резкую) при появлении этих симптомов (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 126).

Передозировка

Передозировка смертельно опасна. У ТЦА узкий диапазон безопасных доз, и при передозировке замедление внутрисердечного проведения и аритмии могут привести к летальному исходу. Кроме того, возможна спутанность сознания, делирий и потеря сознания.

Дозы и способы введения

При обследовании пациента с депрессией необходимо определить, показаны ли ему ТЦА. В первом издании руководства мы рекомендовали ТЦА как препараты первого выбора при эндогенной или большой депрессии. Однако во втором издании ТЦА были смещены на второе место, уступив лидерство СИОЗС, которые более безопасны и лучше переносятся. Тем не менее некоторые клиницисты по-прежнему считают ТЦА более эффективными, чем новые препараты, при тяжелых меланхолических депрессивных эпизодах. Несмотря на то что трудно доказать такое превосходство ТЦА по эффективности (см. «Показания» к СИОЗС на с. 72), этот вопрос остается спорным. Поскольку в подавляющем большинстве исследований для лечения депрессии в стационаре и меланхолических депрессий использовались ТЦА, их следует назначать одними из первых при тяжелых депрессиях.

Вопрос выбора определенного ТЦА остается на усмотрение врача. Клинические эффекты разных ТЦА в значительной степени сходны, однако некоторые препараты оказывают несколько более выраженный стимулирующий эффект (дезипрамин и протриптилин), а другие – седативный (амитриптилин и доксепин). Среди вторичных аминов нортриптилин и дезипрамин стали наиболее популярными ТЦА, с которых часто начинают лечение. Эти препараты обладают наиболее благоприятными профилями побочных эффектов из всех ТЦА. Кроме того, получены убедительные доказательства того, что именно для этих препаратов концентрации в плазме отчетливо связаны с клиническим эффектом. Амитриптилин, напротив, имеет неблагоприятный профиль побочных эффектов, и это не лучший выбор для начала лечения, особенно у пожилых. При назначении любого ТЦА рекомендуется начинать лечение с относительно низких доз, а затем медленно повышать их по необходимости.

Для имипрамина начальная доза и режимы терапии могут варьировать. Один из стандартных режимов – 75 мг/сут. в 1-ю неделю, затем повышение дозы каждую неделю по необходимости: до 150 мг/сут. на 2-ю неделю, 225 мг/сут. на 3-ю неделю и 300 мг/сут. на 4-ю неделю. Другой подход – начинать с 50 мг/сут., повышая дозу на 25 мг каждые несколько дней при хорошей переносимости до 150 мг/сут., а затем приблизительно через 2 нед. повышать дозу 150 мг/сут. на 50 мг/сут. каждые 3 дня до 300 мг/сут. (Сходные режимы дозирования рекомендуются при использовании имипрамина по другим показаниям, например при паническом или болевом расстройстве.)

При назначении имипрамина некоторым пациентам, прежде всего пожилым (они могут особенно тяжело переносить препарат или принимать

другие лекарства), целесообразно назначать 25 мг в 1-й день, затем 50 мг на 2-й день, позволяя пациенту привыкнуть к однократной низкой дозе. Мы также рекомендуем более осторожное повышение дозы у пожилых больных, сохраняя в течение недели дозу 50 мг/сут., а затем повышая ее каждые 2 дня до 150 мг/сут. После 7 дней приема дозы 150 мг/сут. при хорошей переносимости дозу можно повышать быстрее. У пожилых больных возможны проблемы, связанные с лекарственными взаимодействиями (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). Распространенность соматических заболеваний и относительно медленный метаболизм препаратов в пожилом возрасте обычно заставляют проявлять осторожность при лечении пациентов этой возрастной группы. Тем не менее врачи должны быть внимательными: у некоторых лиц пожилого возраста метаболизм не замедляется, и им требуются достаточно высокие дозы, с чем связан риск недостаточной терапии. Выраженность побочных эффектов может быть ценным показателем переносимости определенной дозы, а определение концентрации препарата в крови может быть полезным для выбора оптимальной дозы (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 126 и «Побочные эффекты» на с. 131).

Диапазон доз доксепина, амитриптилина и тримипрамина не отличается от такового для имипрамина как для молодых, так и для пожилых больных. При приеме тримипрамина относительно слабо выражены побочные эффекты у лиц пожилого возраста, кроме того, препарат быстро нормализует сон.

Протриптилин и нортриптилин можно назначать различными способами. У молодых обычно начинают с дозы 15 мг/сут. (5 мг 3 раза в день) в 1-ю неделю, а затем повышают дозу каждую неделю на 5–10 мг/сут. до максимальной дозы 60 мг/сут. У пожилых протриптилин обычно назначают в дозе 10 мг/сут. и повышают дозу до максимальной дозы 30–40 мг/сут. Нортриптилин, единственный ТЦА с отчетливым терапевтическим окном, может быть неэффективным в излишне низких или высоких дозах. Диапазон терапевтических доз нортриптилина у взрослых составляет 50–150 мг/сут. Мы рекомендуем начинать с 50 мг/сут. и каждую неделю повышать дозу на 50 мг до 100 мг/сут. (У пожилых начинают с 25 мг/сут. и повышают дозу до 50 мг/сут. через 3–4 дня.) Через 3 нед. может быть эффективным снижение дозы, что не свойственно другим ТЦА (см. «Концентрация препарата в крови» на с. 126).

Начальная доза амоксапина для здоровых взрослых составляет 150 мг/сут. при максимальной дозе 400 мг/сут. В редких случаях дозу повышают до 600 мг/сут., однако это связано с высоким риском судорожных расстройств. Этот препарат может быть особенно эффективным при психотических депрессиях (Anton R.F., Sexauer J.D., 1983).

Начальная и максимальная доза мапротилина составляет 75 и 225 мг/сут. соответственно. Чтобы не допустить судорожных расстройств, необходимо поддерживать начальную дозу мапротилина в течение 2 нед., а после 6 нед. лечения необходимо снизить дозу до 175 мг/сут. (Dessain E.C. et al., 1986).

Отмена

При отмене или снижении дозы ТЦА рекомендуется менять дозу не более чем на 25–50 мг каждые 2–3 дня. При чрезмерно быстром снижении дозы ТЦА у многих пациентов развиваются холинергические симптомы отмены, включая тошноту, рвоту, дискомфорт в области желудка, спазмы, потливость, головную боль, боль в шее. Мы наблюдали несколько пациентов с выраженными желудочно-кишечными симптомами после отмены ТЦА. В этих случаях был высокоэффективен пропантелина бромид (15 мг 3 раза в сутки по мере необходимости). Кроме того J.C.Nelson и соавт. (1983) отмечают, что при резком прекращении приема ТЦА возможно развитие гипомании или мании отмены, что подтверждается и другими авторами.

При дифференциальной диагностике симптомов отмены и соматического заболевания или рецидива психотических симптомов необходимо учитывать, что однократная доза отмененного препарата быстро редуцирует симптомы, что подтверждает диагноз синдрома отмены. J.C.Nelson и соавт. (1983) сообщают о пациенте, у которого мания отмены была эффективно купирована возобновлением терапии дезипрамином.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Фармакологические эффекты

ИМАО первого поколения, такие как изокарбоксазид, фенелзин и транилципромин, оказывают ограниченное непосредственное влияние на обратный захват моноаминов или блокаду рецепторов. Эти препараты подавляют фермент моноаминоксидазу (МАО) в различных органах, в большей степени блокируя моноаминоксидазу типа А (МАО-А), основными субстратами которой являются норадреналин и серотонин, чем МАО-В, которая преимущественно метаболизирует дофамин и другие амины (например, фенилметиламин). МАО-А также содержится в слизистой оболочке кишечника и отвечает за расщепление различных аминов, которые могут действовать как ложные нейромедиаторы и вызывать гипертонические кризы (см. далее в этой главе). Изокарбоксазид, фенелзин и транилципромин называются необратимыми ИМАО. Для восстановления активности МАО, которая была подавлена этими препаратами, необходима регенерация белка. Селегилин (Элдеприл), селективный необратимый ИМАО, применяется для лечения болезни Паркинсона и в основном действует на МАО-В. Риск гипертонических кризов при его использовании считается низким. Тем не менее в малых дозах, которые назначаются для лечения болезни Паркинсона (5–10 мг/сут.), этот препарат обладает слабым антидепрессивным эффектом, и, по данным T.Sunderland и соавт. (1989), в более высоких дозах, обеспечивающих антидепрессивный эффект, препарат действует как на МАО-А, так и на МАО-В и, соответственно, также может провоцировать гипертонические кризы. Более подробно о селегилине см. «Селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы» далее в этой главе.

ИМАО: обзор	
Эффективность	Препараты третьего ряда при Большой депрессии (одобрены FDA при резистентных депрессиях) Социальной тревоге Паническом расстройстве Препараты второго ряда при болезни Паркинсона (селегилин одобрен FDA)
Побочные эффекты	Прибавка массы тела Ортостатическая гипотензия Половая дисфункция Сухость во рту Бессонница/сонливость Головная боль
Безопасность при передозировке	Передозировка может быть смертельной. Сообщается о гипертонических кризах, инсульте и инфаркте миокарда. Лечение: промывание желудка, принудительная рвота, тщательный контроль артериального давления и проходимости дыхательных путей
Дозы и способы введения	Фенелзин: начинают с 15 мг 2 раза в сутки и повышают на 15 мг каждую неделю до 60–90 мг/сут.
	Транилципромин: начинают с 10 мг 2 или 3 раза в день и повышают на 10 мг в неделю до 40–60 мг/сут.
	Изокарбоксазид: начинают с 10 мг 2 раза в сутки и повышают при переносимости на 10 мг каждые 2–4 дня до 40 мг/сут. к концу первой недели. Максимальная рекомендуемая доза 60 мг/сут. в несколько суточных приемов
	Трансдермальная система с селегилином (Эмсам): начинают с пластыря 6 мг в течение 4 нед., затем переходят на пластырь 9 мг в течение 2 нед., затем (при необходимости) – на пластырь 12 мг. Доза 6 мг не требует ограничений в диете
Отмена	Сообщается о гриппоподобном синдроме, галлюцинациях, гипомании и дисфории при резкой отмене. Дозу снижают на 25% в неделю
Лекарственные взаимодействия	Продукты с высоким содержанием тирамина **(противопоказаны)** (см. табл. 3–14): гипертонические кризы β-блокаторы: ↑ гипотензия, брадикардия Гипогликемические препараты для приема внутрь: ↑ гипогликемический эффект Бупропион **(противопоказан)**: гипертонические кризы, судорожные расстройства Карбамазепин **(противопоказан)**: гипертонические кризы Меперидин **(противопоказан)**: серотониновый синдром Нефазодон: возможен серотониновый синдром Симпатомиметики: гипертонические кризы СИОЗС **(противопоказаны)**: серотониновый синдром ТЦА: кломипрамин **противопоказан** Миртазапин **(противопоказан)**: гипертонический криз ИОЗСН **(противопоказаны)**: серотониновый синдром

$CH_2CH_2NHNH_2$

Фенелзин

$CH_2NHNHC(=O)$ … N, O, CH_3

Изокарбоксазид

CH_2 / $CHCHNH_2$

Транилципромин

CH_3, N, H, C, $CH_2C{\equiv}CH$, CH_2, CH_3

Селегилин

Рис. 3–9. Химическая структура ИМАО.

Выделяют два класса ИМАО: гидразиновые (фенелзин) и негидразиновые (транилципромин и селегилин) (рис. 3–9; табл. 3–12).

Показания

Основное показание для ИМАО, согласно инструкциям, – депрессии, резистентные к ТЦА. Учитывая, что в настоящее время доступно множество более безопасных антидепрессантов, ИМАО применяют только после нескольких неудачных курсов антидепрессантов. До сих пор у многих пациентов ИМАО оказываются эффективнее, чем антидепрессанты других классов. Фенелзин одобрен FDA для лечения тревожной депрессии. Несмотря на то что британские авторы часто упоминают, что ИМАО не проявляют особенной эффективности при тяжелых формах депрессии, которые ранее называли эндогенными, по нашему опыту в США, это не так. Эти препараты спасли жизнь многим пациентам, особенно тем, которые не отвечали на ТЦА.

Чем можно объяснить это противоречие? Прежде всего, не вызывает сомнения, что ИМАО эффективны при панических атаках, а также тревожной или атипичной депрессии. Тем не менее их эффективность при мелан-

Таблица 3–12. ИМАО: названия, формы выпуска, дозировки и дозы

Международное название	Торговое название	Дозировки	Стандартные терапевтические дозы, мг/сут.[a]
Фенелзин	Нардил	Таблетки: 15 мг	45–90
Селегилин	Элдеприл	Капсулы: 5 мг	20–50
	Карбекс	Таблетки: 5 мг	
	Зелапар	Таблетки для рассасывания: 1,25 мг	
	Эмсам	Пластырь: 6 мг/24 ч, 9 мг/24 ч, 12 мг/24 ч	
Транилципромин	Парнат	Таблетки: 10 мг	30–60
Изокарбоксазид	Марплан	Таблетки: 10 мг	30–60

[a] Диапазон доз приблизителен. Многие пациенты отвечают на относительно низкие дозы (даже более низкие, чем приведенные в таблице).

холической или эндогенной депрессии может проявиться при значительно более высоких дозах, чем те, которые назначались в ранних британских исследованиях (в них изучали относительно низкие дозы). Другая проблема, связанная с определением уровня эффективности, состоит в том, что эндогенная депрессия может сопровождаться выраженными обсессивными расстройствами, ажитацией и тревогой, в связи с чем в ранних исследованиях подобные состояния могли ошибочно диагностировать как тревожную депрессию. Исследователи из колумбийского университета предприняли попытку определить атипичный депрессивный синдром, при котором преимущественно эффективен фенелзин и другие ИМАО, например моклобемид. Согласно полученным данным, при атипичной депрессии ИМАО более эффективны, чем ТЦА. Также при атипичной депрессии эффективны СИОЗС. Поскольку СИОЗС значительно безопаснее ИМАО, после появления флуоксетина ИМАО перестали применять при атипичной депрессии. ИМАО также эффективны при социофобии.

Побочные эффекты

Наиболее типичные побочные эффекты ИМАО приведены в таблице 3–13. Поскольку ИМАО не блокируют холинорецепторы, они в меньшей степени вызывают сухость во рту, нечеткость зрения, запор и задержку мочеиспускания, чем ТЦА. Тем не менее мы наблюдали пациентов, у которых развивалась задержка мочеиспускания, предположительно из-за повышения норадренергической активности. В таких случаях можно улучшить ситуацию снижением дозы. Бетанехол был менее эффективным в случаях применения ИМАО, чем при терапии ТЦА.

Наиболее типичным побочным эффектом ИМАО является головокружение, в первую очередь развивающееся по ортостатическому механизму. Побочные эффекты наблюдаются несколько чаще, чем на фоне ТЦА. С целью их коррекции можно уменьшить дозу, однако часто такой подход неприемлем,

Таблица 3–13. Распространенные или тяжелые побочные эффекты ИМАО

Ортостатическая гипотензия
Гипертонические кризы (взаимодействие с пищей[a] или препаратами)
Гиперпиретические реакции
Аноргазмия или импотенция
Бессонница ночью
Седация (особенно днем в результате бессонницы ночью)
Стимуляция днем
Мышечные спазмы и реакции, сходные с миозитом
Задержка мочеиспускания[b]
Запор[b]
Сухость во рту[b]
Прибавка массы тела
Миоклонический припадок
Раздражение кожи в месте наклеивания пластыря (Эмсам)

[a] См. табл. 3–14.
[b] Менее выраженный побочный эффект, чем у ТЦА.

поскольку чрезмерное снижение дозы может привести к рецидиву депрессивных симптомов. Альтернативные подходы: 1) адекватное потребление жидкости (около 8 стаканов воды в день) и повышенное потребление соли; 2) компрессионный трикотаж, бандажи или корсеты; 3) сочетание с минералокортикоидами (флудрокортизон [Флоринеф]). Несмотря на то что этот минералокортикоид применяют при нелекарственной ортостатической гипотензии, по нашему опыту, он редко бывает эффективен в стандартной суточной дозе 0,3 мг. По мнению наших коллег, флудрокортизон может быть эффективен в дозе 0,6–0,8 мг/сут. До выхода второго издания руководства появилось интересное сообщение о применении небольших количеств сыра для поддержания артериального давления – логичное, но нестандартное решение. Тем не менее многие врачи опасаются развития гипертонических кризов при использовании сыра, поскольку точное содержание тирамина в пищевом продукте неизвестно. Другие работы по этой проблеме нам не встречались. Сходным образом, можно предположить, что сочетание ИМАО со стимуляторами (D-амфетамином или метилфенидатом) также позволит повысить артериальное давление. Действительно, J.P.Feighner и соавт. (1985) сообщают, что добавление стимуляторов к ИМАО или сочетанию ИМАО с ТЦА нормализует артериальное давление при депрессии у пациентов с выраженной ортостатической гипотензией или позволяет добиться клинического улучшения в случаях резистентности к этим антидепрессантам. При использовании такого подхода не зафиксировано ни одного случая гипертонических кризов, а у некоторых пациентов даже развивалась ортостатическая гипотензия. Применявшиеся суточные дозы стимуляторов составили 5–20 мг для D-амфетамина и 10–15 мг для метилфенидата. Цитируемые авторы

рекомендуют начинать с дозы 2,5 мг/сут. для обоих стимуляторов. У нас есть сведения, что некоторые врачи успешно применяют этот подход, однако у нас есть сведения и о том, что при сочетании ИМАО со стимуляторами иногда возникают гипертонические кризы.

Также серьезные проблемы вызывают седация и активация, причем последняя возникает чаще. Активация проявляется в двух формах: стимуляция в течение дня (особенно на фоне транилципромина) и бессонница ночью. Стимулирующий эффект транилципромина связан со сходством его структуры с амфетаминами, хотя фармакологическая связь установлена не полностью. В некоторой степени избыточную стимуляцию можно редуцировать снижением дозы, однако этот побочный эффект нелегко устранить. Если снижение дозы не уменьшает стимуляцию, возможно, следует заменить препарат.

Фенелзин в целом оказывает значительно меньший стимулирующий и больший седативный эффект, чем транилципромин, поэтому его можно использовать как альтернативу при дневной стимуляции. Тем не менее фенелзин может вызывать как бессонницу, так и вторичную дневную седацию. Парадоксально, что этот препарат часто вызывает бессонницу у пациентов, состояние которых в остальном значительно улучшается, что затрудняет коррекцию инсомнии. Можно изменить режим дозирования. Если пациент не принимает фенелзин вечером, можно сместить его прием на вечерние часы. И наоборот, если пациент принимает слишком большую дозу на ночь, можно сместить ее на утренние часы. Этот подход может быть полезным, однако его эффективность различна. Некоторым пациентам требуется назначение снотворных для купирования стойкой инсомнии. Ко времени выхода второго издания руководства мы убедились в эффективности добавления низких доз амитриптилина, тримипрамина или тразодона (50–100 мг на ночь) для лечения нарушений сна, вызванных ИМАО. Однако следует с осторожностью сочетать тразодон или ТЦА с ИМАО из-за определенного риска развития серотонинового синдрома. Для тразодона мы рекомендуем пробные дозы 50–100 мг на ночь. При отсутствии ответа на малые дозы и при условии хорошей переносимости можно повысить дозу до 150 мг за 1 ч до сна.

В случаях увеличения доз ИМАО до высоких с целью достижения терапевтического эффекта возможно развитие интоксикации – опьянение, атаксия, спутанность сознания, иногда эйфория. Это признаки передозировки, при их появлении дозу необходимо снизить. У некоторых пациентов возникают боли в мышцах или парестезии, что, возможно, связано с тем, что ИМАО нарушают метаболизм пиридоксина (витамина B_6). В таких случаях может быть эффективен пиридоксин в дозах около 100 мг/сут.

Один из тягостных побочных эффектов – аноргазмия, которая в некоторых случаях спонтанно редуцируется со временем. Нам не удалось устранить этот побочный эффект какими-либо медикаментами, хотя считается эффективным назначение ципрогептадина. Не следует комбинировать ИМАО с такими препаратами, как буспирон или бупропион.

Передозировка

Передозировка ИМАО не всегда смертельна, обычно проявляется седацией и ортостатической гипотензией. Однако в случаях передозировки ИМАО часто применяются в сочетании с другими препаратами, что приводит к серотониновому синдрому или гипертоническим кризам.

Лекарственные взаимодействия

Наиболее серьезные проблемы, связанные с побочными эффектами ИМАО, – опосредованные взаимодействия с определенными продуктами питания или противопростудными препаратами. Такие взаимодействия могут стать причиной гипертонических кризов с острыми нарушениями мозгового кровообращения или серотонинового синдрома, который проявляется гиперпирексией, изменением психического состояния, миоклонусом и делирием и может завершиться комой и смертельным исходом. Одна из функций МАО в ЖКТ – расщепление тирамина. Когда МАО подавляется ИМАО, возникает риск всасывания больших количеств тирамина и, возможно, других веществ (например, фенилэтиламина), которые могут действовать как ложные нейромедиаторы или непрямые агонисты и повышать артериальное давление. К счастью, ограничения в диете могут значительно снизить риск таких осложнений (см. табл. 3–14). Списки запрещенных продуктов питания содержатся в инструкциях к препаратам. Перечисленные в этих списках продукты изучались в ряде исследований, в результате для многих продуктов были определены показатели относительного риска. В качестве общего правила мы советуем пациентам воздерживаться от блюд китайской кухни из-за их ингредиентов (например, соевый соус, херес).

Серотониновый синдром обычно не связан с продуктами питания. Он обусловлен повышенной активностью центральных серотониновых рецепторов и может провоцироваться прежде всего добавлением определенных препаратов.

В некоторых случаях гипертензивных или гиперпиретических реакций точная причина их неясна. В контексте лекарственных взаимодействий очень важно предупреждать пациентов, чтобы они советовались со своим врачом перед тем, как принять любой препарат на фоне ИМАО. Особенно опасны меперидин (Демерол), адреналин, местные анестетики (содержащие симпатомиметики) и противоотечные средства.

Часто нас спрашивают, какие противоотечные или антигистаминные препараты можно применять на фоне ИМАО. К сожалению, данные проспективных исследований ограниченны. Многие врачи успешно применяют дифенгидрамин. Однако проблема заключается в том, что некоторые безрецептурные настойки дифенгидрамина содержат псевдоэфедрин, и мы наблюдали один случай опосредованного взаимодействия ИМАО с псевдоэфедрином. Можно использовать назальные спреи, однако у некоторых пациентов на фоне сочетанного приема этих препаратов с ИМАО возможно повышение артериального давления.

Таблица 3–14. Продукты питания, употребления которых следует избегать во время терапии ИМАО

Продукты, употребление которых строго запрещено:

Пиво, красное вино

Зрелый сыр (прессованный творог и сливочный сыр разрешены)

Сухая колбаса

Бобы или зеленая фасоль

Пивные дрожжи

Копченая рыба

Печень говяжья или куриная

Продукты, которые могут нанести вред только в больших количествах, однако в меньших количествах не столь опасны:

Алкоголь

Спелый авокадо

Йогурт

Бананы (спелые)

Соевый соус

Продукты, которые считаются вредными, однако в небольших количествах, возможно, безопасны:

Шоколад

Инжир

Отбивное мясо

Напитки, содержащие кофеин

Изюм

Цит. по: McCabe B.T., Tsuang M.T., 1982.

Другая проблема – общая анестезия во время электросудорожной терапии или хирургических операций на фоне ИМАО. Однако, несмотря на потенциальную опасность этой процедуры, многие пациенты переносят ее без последствий. Dr. George Murray сообщил нам при подготовке второго издания руководства, что в Massachusetts General Hospital собраны данные приблизительно о 2000 таких случаев. Очевидно, что анестезиолог должен знать о том, что пациент получает ИМАО, и выбрать наиболее безопасный метод. Для этого пациентам, принимающим ИМАО, возможно, следует носить с собой информационную карточку. Наряду с этим во многих больницах хирурги и анестезиологи советуют пациентам прекратить прием ИМАО перед плановыми операциями. Для разработки оптимального решения этой сложной проблемы требуются дальнейшие исследования.

Пациентам следует разъяснять, что при резком повышении артериального давления с сильными головными болями им следует обратиться за неотложной помощью. Для снижения артериального давления можно использовать фентоламин (Регитин), центральный α-блокатор, внутривенно. Несколько лет назад некоторые психофармакологи рекомендовали принимать хлор-

промазин перорально при головных болях. Мы отказались от этого метода, за исключением случаев, когда зарегистрировано повышение артериального давления, поскольку у некоторых пациентов головные боли связаны с гипотензией. Вместо этого при повышении артериального давления мы назначаем нифедипин, блокатор кальциевых каналов, 10 мг/ч до снижения давления (обычно одна или две дозы). Чтобы ускорить всасывание, пациенту следует раскусить капсулу перед тем, как проглотить ее. Однако этот подход опасен для пожилых больных, у которых возможно резкое снижение артериального давления или инфаркт миокарда.

Мы рекомендуем пациентам измерять артериальное давление при появлении головной боли. Кроме того, полезно периодически измерять артериальное давление при лечении ИМАО, особенно в первые 6 недель терапии (эти препараты могут оказывать как гипертензивный, так и гипотензивный эффект).

Дозы и способы введения

Стандартный диапазон терапевтических доз для трех ИМАО составляет: фенелзин 45–90 мг/сут.; транилципромин 30–60 мг/сут.; селегилин перорально 20–50 мг/сут. Некоторым пациентам требуются более высокие дозы. Например, при тяжелой депрессии обычно назначается 90 мг/сут. фенелзина.

Терапию фенелзином следует начинать с дозы 30 мг/сут. и повышать ее до 45 мг/сут. через 3 дня. Затем дозу можно увеличивать на 15 мг в неделю до 90 мг/сут. Мы наблюдали случаи, когда требовалась доза 120 мг/сут., однако многие пациенты не переносят ортостатические побочные эффекты препарата. Некоторые клиницисты считают оптимальной дозу 1 мг/кг/сут.

При использовании транилципромина следует начинать терапию с 20 мг/сут. в течение первых 3 дней. Затем можно повысить дозу до 30 мг/сут. и сохранять ее в течение 1 нед., далее повышать на 10 мг в неделю до 50–60 мг/сут. В настоящее время по информации производителя рекомендуемая максимальная доза составляет 40 мг/сут. По мнению Jay Amsterdam, сверхвысокие дозы препарата (110–130 мг/сут.) могут быть эффективны даже при наиболее резистентных депрессиях. Предполагается, что при таких высоких дозах препарат проявляет альтернативные дополнительные эффекты и, возможно, действует как блокатор обратного захвата нейромедиаторов (Amsterdam J.D., Berwish N.J., 1989). После улучшения состояния следует поддерживать дозу в течение того же времени, как и при использовании ТЦА.

Отмена

Современные ИМАО необратимо связываются с МАО, и для регенерации фермента требуется около 2 нед. после отмены препарата. В этот период возможны взаимодействия с тирамином и лекарственными средствами. Поэтому важно предупреждать пациентов об ограничениях в диете и приеме медикаментов в течение 2 нед. после отмены препарата. Кроме того, ИМАО

следует отменять постепенно, чтобы избежать гипомании отмены. В редких случаях отмена ИМАО вызывает психическое возбуждение или психоз, более напоминающий делирий, чем манию. Если врач решает перевести пациента с одного ИМАО на другой, следует избегать лекарственных взаимодействий между этими препаратами. Необходимо постепенно отменить первый ИМАО и сделать перерыв в терапии на 10–14 дней перед назначением другого ИМАО. У некоторых пациентов развиваются тяжелые нежелательные реакции при замене одного ИМАО на другой, особенно фенелзина на транилципромин, что, возможно, связано с амфетаминоподобными свойствами последнего. Обычно причиной для перехода с одного ИМАО на другой является непереносимость побочных эффектов. При неэффективности одного ИМАО в адекватной дозе маловероятно, что подействует другой ИМАО.

При замене между ТЦА и ИМАО, согласно инструкции, следует отменить все препараты на 10–14 дней. Тем не менее многие врачи считают, что при переводе с ТЦА на ИМАО достаточно более короткого периода (а именно 1–5 дней). При переводе с ИМАО на ТЦА пациент должен оставаться без лечения 10–14 дней. Это различие вызвано тем, что 10–14 дней – именно тот срок, который требуется для восстановления МАО после отмены ИМАО.

Перед назначением флуоксетина после ИМАО также следует сделать перерыв 2 нед. При переводе с флуоксетина на ИМАО производитель рекомендует сделать перерыв в лечении на 5 нед. из-за длительного периода полужизни деметилированного метаболита норфлуоксетина. Для других СИОЗС перед началом приема ИМАО достаточно перерыва в терапии на 2 нед. Также требуется перерыв 1–2 нед. при переводе на ИМАО с венлафаксина и бупропиона. 5-HT_2-антагонисты нефазодон и тразодон требуют небольшого периода прерывания терапии – достаточно 1 нед.

Селективные и обратимые ингибиторы моноаминоксидазы

Как было указано ранее, все доступные в настоящее время ИМАО в антидепрессивных дозах действуют как неселективные и необратимые ингибиторы МАО, т.е. они необратимо подавляют как МАО-А, так и МАО-В, и для восстановления ферментативной активности необходим синтез новой МАО. Препараты, которые селективно ингибируют МАО-В, например селегилин, могут значительно снизить риск гипертонических кризов, поскольку они практически не влияют на МАО в кишечнике. Сходным образом, обратимые ингибиторы МАО-А (ОИМАО) имеют низкое сродство к МАО и быстро замещаются прессорными аминами, что снижает риск гипертонических кризов. В США изучались два ОИМАО, моклобемид и брофаромин, однако интерес к продвижению этих препаратов на рынке США в последние годы уменьшился, так как в клинических испытаниях они оказались недостаточно эффективными.

В 1991 г. FDA одобрило селегилин под торговым названием Элдеприл для лечения болезни Паркинсона. В большинстве ранних клинических

и научных публикаций селегилин обозначался как L-депренил. Селегилин эффективен при болезни Паркинсона, и возможно, это единственный противопаркинсонический препарат, обладающий нейропротективными свойствами и в некоторой степени замедляющий прогрессирование заболевания. В дозах, применяемых при болезни Паркинсона (5–10 мг/сут.), препарат селективно, но необратимо ингибирует МАО-В. К сожалению, по данным опубликованных сегодня исследований селегилина при депрессиях для реализации антидепрессивного эффекта требовались дозы 20–60 мг/сут. В этих дозах селегилин подавляет как МАО-А, так и МАО-В и может вызывать гипертонические кризы при поступлении тирамина с пищей. В одном из случаев подобная реакция, хотя и в слабой форме, наблюдалась при дозе селегилина 20 мг/сут.

Трансдермальная система с селегилином, выпускаемая под торговым названием Эмсам, была одобрена FDA в феврале 2006 г. Применение трансдермальной формы препарата позволяет избежать его высоких концентраций в кишечнике и подавления активности МАО-А в кишечной стенке и тем самым снизить риск гипертензивных кризов при приеме некоторых пищевых продуктов. Однако эта форма селегилина вызывает довольно выраженное ингибирование МАО-А и МАО-В в головном мозге.

Опубликованы результаты множества клинических исследований по применению селегилина при депрессиях (Agosti V. et al., 1991; Mann J.J. et al., 1989; Sunderland T. et al., 1994). Их можно интерпретировать как подтверждение отчетливого терапевтического эффекта селегилина при атипичной и хронической, а также более тяжелой депрессии. Кроме того, по данным исследования T.Sunderland и соавт., селегилин в дозах 60 мг/сут. был эффективен и хорошо переносился при резистентной депрессии в гериатрической практике. Препарат заслуживает пристального внимания клиницистов, поскольку в дозах до 40 мг/сут. его профиль побочных эффектов достаточно благоприятен в сравнении с ИМАО первого поколения. Селегилин не вызывает клинически выраженной ортостатической гипотензии и половой дисфункции, а также в меньшей степени нарушает сон в сравнении со старыми препаратами. Некоторые пациенты с непереносимостью побочных эффектов старых ИМАО хорошо переносили селегилин. Тем не менее следует отметить, что большинство из опубликованных исследований продолжались 4–6 нед., а при лечении некоторыми из старых ИМАО непереносимые побочные эффекты развивались только через 2–3 мес. после начала терапии. Психиатры, которые имеют опыт лечения ИМАО, могут попробовать селегилин при резистентных состояниях. Селегилин показан в первую очередь пациентам с хорошим антидепрессивным эффектом ИМАО при непереносимых побочных эффектах.

В настоящее время селегилин не рекомендован для лечения депрессии, однако это показание одобрено для трансдермального селегилина. Поскольку селегилин метаболизируется до R-изомеров амфетамина и метамфетамина и выступает в роли ингибитора обратного захвата дофамина, мы настоятельно рекомендуем интервал 2 нед. между терапией старыми ИМАО и назначени-

ем селегилина. При терапии трансдермальным селегилином в дозах выше 6 мг/сут. необходимо придерживаться стандартных для ИМАО диетических ограничений, связанных с содержанием тирамина в пище. Тем не менее проведенное нами исследование трансдермальной формы селегилина в дозе, превышающей 6 мг/сут., не выявило какого-либо влияния особенностей употребляемой пищи на его фармакологические свойства.

Необходимо сделать три замечания. Во-первых, возможно, не требуется определять содержание ИМАО в тромбоцитах при терапии селегилином, поскольку через 1 нед. его применения в дозе 10 мг/сут. происходит практически полное подавление МАО. Во-вторых, препарат является достаточно дорогостоящим: около 5 долларов за таблетку 5 мг. И наконец, прием селегилина не следует прекращать резко, поскольку это может привести к развитию синдрома отмены с тошнотой, головокружением и галлюцинациями.

По крайней мере в двух исследованиях показана эффективность трансдермальной формы селегилина при большой депрессии в сравнении с плацебо (Amsterdam J.D., 2003; Bodkin J.A., Amsterdam J.D., 2002). Интересно, что в пластыре селегилин может быть более мощным ингибитором МАО-А в головном мозге, что, возможно, повышает эффективность лечения. Препарат (в форме пластыря) одобрен FDA для лечения большого депрессивного расстройства. Как было сказано выше, при использовании трансдермальной формы препарат минует кишечник и печень, что позволяет повысить концентрацию в плазме при низком риске взаимодействия с пищевыми продуктами. Препарат доступен в пластырях по 20, 30 и 40 мг/см^2 (6, 9 и 12 мг/24 ч соответственно), которые меняются 1 раз в сутки. В клинических испытаниях начальная доза обычно составляла 20 мг (6 мг/24 ч), затем повышалась на 10 мг (3 мг/24 ч) каждые 1–2 недели до максимальной дозы 40 мг (12 мг/24 ч). В инструкции указано, что пациентам, которые используют пластырь EmSam 9 и 12 мг/24 ч, необходимо откорректировать диету, учитывая, что в указанных дозах риск взаимодействия препарата с тирамином выше, чем при дозе 6 мг/24 ч. Этот вывод основан на результатах исследования с участием здоровых субъектов, у которых на фоне богатой тирамином диеты отмечалось незначительное повышение артериального давления при использовании пластырей 9 и 12 мг. Риск опосредованных взаимодействий в основном теоретический. Мы провели исследование с использованием пластырей 9 и 12 мг без ограничений в диете и не наблюдали случаев повышения артериального давления.

Основным побочным эффектом, который развивается на фоне трансдермального селегилина чаще, чем на фоне плацебо, является сыпь. У большинства пациентов не наблюдается выраженных реакций на пластырь, однако в отдельных случаях подобные реакции достаточно интенсивны. Мы наблюдали нескольких пациентов, у которых развилась эритема, распространявшаяся за пределы пластыря и сопровождавшаяся зудом. Зуд можно устранить с помощью перорального дифенгидрамина. Второй по частоте после местных реакций побочный эффект – инсомния, связанная с амфетаминоподобными эффектами препарата. В этих случаях эффективны и хорошо переносятся стандартные снотворные, например золпидем

или темазепам. Поскольку сон нормализуется в течение нескольких недель приема препарата, может быть полезным удаление пластыря на ночь. Однако, к сожалению, такой подход, лишающий пациента половины суточной дозы трансдермального селегилина, может привести к снижению эффективности терапии. Пластырь, созданный для применения в течение суток, требует ежедневной замены. Некоторые пациенты вынуждены разрезать пластырь 6 мг/24 ч пополам в связи с непереносимостью полной дозы. Несмотря на то что при разрезании пластыря суточная доза должна уменьшаться пропорционально сокращению площади пластыря, производитель не рекомендует повреждать пластырь, поскольку это может ограничить трансдермальную доступность препарата. Риск серотонинового синдрома при трансдермальном введении селегилина в сочетании с серотонинергическими препаратами низок, но не исключен. По этой причине препарат не следует сочетать с СИОЗС, ИОЗСН и большинством ТЦА. Тем не менее ортостатическая гипотензия, прибавка массы тела и половая дисфункция значительно реже наблюдаются при трансдермальном приеме селегилина, чем при пероральном приеме ИМАО.

Из-за удобства применения и лучшей переносимости трансдермального селегилина в сравнении с пероральными ИМАО мы обычно применяем его перед назначением других ИМАО. Трансдермальный селегилин наиболее показан пациентам с неэффективностью предыдущих курсов терапии антидепрессантами одного или более классов, при депрессии с выраженной слабостью или когнитивным дефицитом, а также при атипичной депрессии.

Среди ОИМАО наиболее изучен моклобемид. Его действие на МАО легко обратимо (т.е. не требует регенерации фермента). Период полужизни моклобемида составляет всего 1–3 ч. Он доступен в Европе, Канаде и других регионах, но не в США. За последние 10 лет в исследованиях моклобемида, в которых участвовали тысячи пациентов с депрессией, была показана эффективность препарата при широком спектре депрессивных состояний, в том числе меланхолических, эндогенных, атипичных, психотических (в сочетании с антипсихотиками) и биполярных депрессиях (Fitton A. et al., 1992).

Моклобемид эффективен как у пожилых, так и у молодых больных, а также при социофобии. По данным неопубликованных южноамериканских исследований, моклобемид был не менее (если не более) эффективен, чем имипрамин, и более эффективен, чем плацебо. Тем не менее в одном европейском метаанализе (Lotufo-Neto F. et al., 1999) показано, что моклобемид не проявляет выраженного антидепрессивного эффекта в сравнении с имипрамином и плацебо. В другом южноамериканском исследовании моклобемид значительно превосходил по эффективности плацебо при социофобии.

Основное преимущество моклобемида перед стандартными ИМАО состоит в переносимости и безопасности. Тошнота – единственный побочный эффект, который наблюдается на фоне моклобемида чаще, чем на фоне плацебо. Обычно не наблюдается выраженной ортостатической гипотензии

и других сердечно-сосудистых побочных эффектов. Более того, моклобемид безопасен при передозировках до 20 г.

Поскольку моклобемид не повышает чувствительности к тирамину (Cusson J.R. et al., 1991), риск взаимодействия с пищевыми продуктами низок. В Европе единственное значимое диетическое ограничение – избегать употребления большого количества зрелого сыра после приема препарата. Моклобемид обычно принимают после еды или на ночь, чтобы снизить вероятность диетических взаимодействий.

Риск тяжелых лекарственных взаимодействий у моклобемида также, по-видимому, низкий. Тем не менее сообщается о тяжелых последствиях взаимодействия с меперидином, кломипрамином и, возможно, СИОЗС. Опубликовано одно сообщение о безопасном применении моклобемида в сочетании с флувоксамином и флуоксетином (Dingemanse J., 1993). Из-за нескольких исследований с отрицательным результатом маловероятно, что моклобемид в ближайшее время появится на рынке США, однако он доступен через аптеки Европы и Канады. Разработка другого ОИМАО, брофаромина, была прервана из-за очевидной неэффективности.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетин и атомоксетин)

Ребоксетин, селективный ИОЗН, в течение многих лет применялся в Европе и Южной Америке. Другой препарат, атомоксетин (Страттера), был одобрен для лечения СДВГ. Ни один из этих препаратов не зарегистрирован в США для лечения депрессии, хотя оба изучались как потенциальные антидепрессанты. Результаты применения атомоксетина и ребоксетина в США как антидепрессантов или средств адъювантной терапии к серотонинергическим антидепрессантам противоречивы. В исследованиях, проведенных в США, не получено подтверждения эффективности ИОЗН при депрессии. Только в одном американском исследовании выявлен статистически значимый эффект ребоксетина, однако он был незначительным с клинической точки зрения. Исследования монотерапии атомоксетином в целом не дали положительных результатов. В отдельных открытых исследованиях с малыми выборками обнаружен эффект атомоксетина или ребоксетина в сочетании с СИОЗС при резистентных депрессиях (Carpenter L.L. et al., 2005; Lucca A. et al., 2000; Papakostas G.I. et al., 2006), однако в работе D.Michelson и соавт. (2006) не выявлено признаков повышения эффективности терапии после добавления атомоксетина пациентам, резистентным к монотерапии сертралином. Несмотря на тесные связи между нейромедиаторными системами убедительно показано, что хороший эффект одного антидепрессанта не гарантирует успешного применения другого. Роль ИОЗН в лечении депрессии остается неясной.

Фармакологические эффекты

Ребоксетин и атомоксетин усиливают норадренергическую передачу, селективно блокируя обратный захват норадреналина. Соответственно, эти препараты являются селективными ИОЗН. Получены данные о том, что ребоксетин непосредственно модулирует функцию богатой норадреналином области locus coeruleus в головном мозге. ИОЗН блокируют также обратный захват дофамина во фронтальной коре, так как зон пресинаптического захвата дофамина здесь мало и они регулируются зонами обратного захвата норадреналина.

Давно известно, что при депрессии нарушается функция норадренергической системы. Например, уровень 4-гидрокси-3-метоксифенилгликоля, основного метаболита норадреналина, часто повышается в моче, плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с депрессией в сравнении с контрольными субъектами. Обнаружены нарушения различных рецепторов норадреналина, в том числе пресинаптических α_2-рецепторов и постсинаптических α_1- и β-рецепторов. Показано, что большинство антидепрессантов, в том числе СИОЗС, оказывают специфическое действие на рецепторы норадреналина. Например, при регулярном приеме большинства антидепрессантов уменьшается количество постсинаптических β-рецепторов. На самом деле сокращение числа β-рецепторов происходит в течение нескольких недель и коррелирует с периодом, который обычно требуется для развития действия антидепрессанта (3–6 нед.).

Многие симптомы депрессии связаны больше с норадренергической функцией, чем с серотонинергической. Например, слабость, сонливость, моторная заторможенность и ангедония, вероятнее всего, зависят больше от нарушений норадреналиновой, а не серотониновой системы, однако обе системы играют важную роль в развитии депрессивных расстройств (Montgomery S.A., 1998). В целом норадренергическая и серотонинергическая системы тесно взаимодействуют.

Остается нерешенным вопрос о том, могут ли ИОЗН превосходить по эффективности антидепрессанты других классов в терапии некоторых форм депрессии. Свойственная ребоксетину селективность обратного захвата норадреналина отличает его от других антидепрессантов в США и Европе.

Показания

Единственное хорошо изученное показание к назначению ребоксетина – большая депрессия. В европейских исследованиях ребоксетин сравнивали с различными антидепрессантами и плацебо. В целом при депрессии ребоксетин не уступает по эффективности дезипрамину и флуоксетину (Massana J., 1998; Massana J. et al., 1999), но превосходит флуоксетин в улучшении социального функционирования. Кроме того, ребоксетин значительно эффективнее флуоксетина при тяжелой и меланхолической депрессии. Как и предполагалось, ребоксетин оказался значительно эффективнее плацебо в профилактике

повторных депрессивных эпизодов в течение 1 года. Как свидетельствует пока еще совсем небольшой опыт некоторых психиатров в США, ребоксетин является не очень эффективным антидепрессантом. Так, по данным A.Cipriani и соавт. (2009), среди 12 антидепрессантов нового поколения, которые доступны на фармацевтическом рынке в Европе, ребоксетин является наименее эффективным. Тем не менее некоторые пациенты лучше отвечают на лечение норадренергическими препаратами, чем другими.

Несмотря на то что норадренергические препараты обычно не рассматривают в числе эффективных средств терапии панического расстройства, известно, что норадренергический антидепрессант дезипрамин успешно применяется в подобных случаях. В двойных слепых исследованиях показана эффективность ребоксетина в сравнении с плацебо при паническом расстройстве. Однако терапевтический эффект развивался через 5 нед. непрерывной терапии и нередко требовались относительно высокие дозы препарата.

В масштабных американских исследованиях получены противоречивые результаты. В одном из них ребоксетин незначительно, но статистически значимо превосходил по эффективности плацебо, но уступал пароксетину. В другом исследовании ребоксетин не отличался от плацебо. Эти результаты стали причиной задержки регистрации ребоксетина в FDA.

Атомоксетин одобрен только для лечения СДВГ как у детей, так и у взрослых. Производитель Eli Lilly предпринял исследования атомоксетина как потенциального антидепрессанта, но не обнаружил значимого уровня эффективности. Атомоксетин также изучался как средство лечения энуреза у детей (Shatkin J.P., 2004), синдрома Туретта (Niederhofer H., 2006) и ожирения (Gadde K.M. et al., 2006).

Побочные эффекты

Учитывая механизм действия, ИОЗН должны отличаться от антидепрессантов других классов профилем побочных эффектов. Действительно, в сравнении с СИОЗС ребоксетин и атомоксетин реже вызывают тошноту, диарею, сонливость и нарушения половой функции (Mucci M., 1997). В отличие от ТЦА, ребоксетин и атомоксетин в меньшей степени склонны вызывать некоторые антимускариновые эффекты. Тем не менее отдельные часто наблюдающиеся побочные эффекты, которые обычно связывают с антихолинергическим действием препаратов (например, сухость во рту), могут опосредоваться также норадренергической системой или быть следствием дисбаланса между антихолинергическими и норадренергическими влияниями. Побочные эффекты, которые чаще встречаются при терапии ребоксетином в сравнении с СИОЗС, включают сухость во рту, запоры, задержку мочеиспускания и артериальную гипотензию. Задержка мочеиспускания у мужчин значительно чаще развивается при использовании ИОЗН, чем флуоксетина, поэтому следует соблюдать особую осторожность при лечении пожилых мужчин. По данным единичных клинических наблюдений, задержку мочи, связанную с ИОЗН, можно купировать с помощью α_1-адреноблокаторов, например празозина и тамсулозина

(Kasper S., Wolf R., 2002). В редких случаях ребоксетин вызывал спазм мышц мошонки, но без каких-либо серьезных последствий.

ИОЗН оказывают незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Только у 3% пациентов развивалась артериальная гипертензия в сравнении с 1% в группе плацебо. Тахикардия наблюдалась не чаще, чем при назначении плацебо, однако ортостатическая гипотензия, хотя и слабовыраженная, чаще развивалась на фоне ребоксетина в сравнении с флуоксетином или плацебо.

Передозировка

Как и большинство новейших антидепрессантов, ребоксетин и атомоксетин относительно безопасны при передозировке. До настоящего времени не отмечалось летальных исходов при передозировке только ИОЗН. Симптомы передозировки ИОЗН включают рвоту, нарушение сознания и тахикардию.

Дозы и способы введения

Начальная доза ребоксетина для взрослых обычно составляет 4 мг 2 раза в сутки и в большинстве случаев совпадает с терапевтической. При отсутствии эффекта через 3–4 нед. дозу можно увеличить до максимальной допустимой 10 мг/сут. Период полужизни ребоксетина предполагает 2-кратный суточный прием, однако можно попробовать назначить препарат 1 раз в сутки. У пожилых больных обычно начинают с 2 мг 2 раза в сутки при максимальной допустимой дозе 6 мг/сут.

Начальная доза атомоксетина при лечении синдрома дефицита внимания у взрослых обычно составляет 40 мг/сут. с последующим ее повышением до 80 мг/сут., но не ранее чем через 3 дня лечения. Максимальная допустимая доза обычно ограничивается 100 мг/сут.

Лекарственные взаимодействия

Не оказывая значимого влияния на систему цитохрома P450, ребоксетин характеризуется малым потенциалом фармакокинетических взаимодействий. Возможен синергизм с другими стимулирующими препаратами, например амфетамином или бупропионом. Кроме того, ИОЗН могут усиливать прессорный эффект таких препаратов, как альбутерол. Сочетание ИОЗН с другими антидепрессантами изучено недостаточно, однако можно предположить целесообразность такого подхода при резистентных депрессиях. По крайней мере в одном исследовании показано, что при комбинированном введении ребоксетина и сертралина количество серотониновых и норадреналиновых рецепторов у крыс изменяется быстрее, чем при монотерапии каждым из этих препаратов (Harkin A. et al., 1999).

ИОЗН нельзя сочетать с ИМАО. Несмотря на малую вероятность серотонинового синдрома, возможно неблагоприятное взаимодействие ИОЗН с ИМАО. По некоторым предположениям, ребоксетин может редуцировать

гипертензивный эффект тирамина в пище на фоне приема ИМАО (Dostert P. et al., 1997).

Отмена

Из-за короткого периода полужизни у ребоксетина риск симптомов отмены относительно высок. До настоящего времени не выделено специфического синдрома, связанного с резкой отменой ИОЗН, однако, учитывая особенности фармакокинетического профиля препарата, целесообразно отменять его постепенно. Рекомендуется снижать дозу не более чем на 2–4 мг в неделю.

Новейшие выпускаемые и находящиеся на стадии разработки антидепрессанты

За последние 10 лет прошли клинические испытания целого ряда антидепрессантов, характеризующихся принципиально иным механизмом действия. Появляются и другие препараты, но антидепрессанты, действующие в той или иной степени как моноамины, пока остаются наиболее эффективными.

Среди антидепрессантов с моноаминергическим механизмом действия наибольший интерес представляет класс *ингибиторов обратного захвата тройного действия*. Препараты этого класса помимо серотонина и норадреналина блокируют также обратный захват дофамина. Полагают, что дофаминергическое действие этих препаратов обусловливает раннее проявление эффекта и большую его силу у некоторых пациентов. Двумя представителями ингибиторов обратного захвата тройного действия, которые пока находятся на ранней стадии разработки, являются DOV 216303 и тезофензин. Тезофензин, как показали ранние исследования, обладает анорексическим свойством. Прием этого препарата в дозе 0,5 мг/сут. в течение 24 нед. вызывал снижение массы тела в среднем на 14 кг. Тезофензин также снижает уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2-го типа и уменьшает двигательные нарушения при болезни Паркинсона. Однако данных о его значении в качестве антидепрессанта, помимо исследования, проведенного на животных и показавшего его перспективность, недостаточно. Как и тезофензин, DOV 216303 оказывал антидепрессивное действие в эксперименте на животных, а в фазе I клинических испытаний хорошо переносился пациентами. При лечении ингибиторами обратного захвата дофамина вызывает озабоченность возможность злоупотребления ими. Исследования тезофензина, проведенные к настоящему времени, не выявили развитие толерантности к нему и синдрома отмены.

Другим новым подходом к лечению депрессии было применение производных кортизола. Известно, что депрессия, особенно тяжелые ее формы, такие как психотическая, ассоциирована с нарушением функции системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, включая отклонения в уровне кортизола в сыворотке крови и усиление секреции кортиколиберина. Кортизол и его аналоги – глюкокортикоиды – вызывают симптомы аффективного,

когнитивного и психотического расстройства, в какой-то мере напоминающие тяжелые формы депрессии. Было показано, что ингибиторы синтеза кортизола, в частности кетоконазол, оказывают благоприятный эффект у пациентов с гиперкортизолемией. Однако кетоконазол в дозах, необходимых для подавления синтеза кортизола, может вызывать токсические эффекты. Результаты ранних исследований показали эффективность антагонистов рецепторов кортиколиберина (CRFR-1), но крупные контролируемые исследования этот факт не подтвердили. Так, исследование антагонистов CRFR-1, недавно проведенное Pfizer на больных с большим депрессивным расстройством, дало отрицательный результат. Результаты ранних экспериментальных исследований и фаза II многоцентровых клинических испытаний антагониста рецепторов глюкокортикоидов мифепристона, проведенных с нашим участием, показали, что он уменьшает психотические симптомы у больных психотической формой депрессии. (Имеется конфликт интересов: A.F.Schatzberg и C.DeBattista являются держателями акций компании, которая изучает возможность применения мифепристона по данному показанию.) Однако в 3 последующих исследованиях эти результаты не подтвердились. В настоящее время проводятся дополнительные контролируемые исследования мифепристона с определением уровня этого препарата и антагонистов CRFR-1 в крови, так что клиническую эффективность терапии депрессии антикортизоловыми средствами еще предстоит исследовать.

Другое направление в исследовании антидепрессивной терапии связано с антагонистами пептидных гормонов, включая антагонисты субстанции Р. По данным предварительных исследований, два антагониста субстанции Р, разработанные компанией Merck, вызвали более выраженное клиническое улучшение у больных с большим депрессивным расстройством, чем плацебо (Kramer M.S. et al., 1998, 2004). Эти препараты хорошо переносились пациентами и не вызывали серьезных побочных эффектов. Однако в последовавших затем пяти клинических испытаниях препарат MK-0869 в фазе III оказался неэффективным (Keller M. et al., 2006) и дальнейшая разработка его была прекращена. Тем не менее другими фармацевтическими компаниями были разработаны антагонисты субстанции Р, которые в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с большим депрессивным, а также социальным тревожным расстройством. У нас сложилось впечатление, что эти препараты более эффективны при лечении тревожных расстройств, чем депрессии. Другими пептидными гормонами-нейротрансмиттерами, которые в настоящее время исследуются в качестве антидепрессантов, являются соматостатин и холецистокинин.

Еще одна группа опытных препаратов имеет своей мишенью глутаматергическую систему. Глутаминовая кислота уже давно известна как вещество, которое, по-видимому, играет роль в патофизиологии депрессии. Антагонисты N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов и агонисты AMPA- и каинатных рецепторов в эксперименте на животных проявили антидепрессивное свойство. Кетамин, который, как полагают, воздействует на NMDA-рецепторы как антагонист, в целом ряде исследований оказывал

быстрый антидепрессивный эффект у пациентов с резистентной формой депрессии при однократном внутривенном введении. Повторное введение его 3 раза в неделю в течение 2 нед. и более позволяет достичь более выраженного и более длительного антидепрессивного эффекта (Shiroma P.R. et al., 2014). Кроме того, кетамин можно применять в хосписах, назначая его внутрь в дозе 0,5 мг/кг, для уменьшения клинических проявлений депрессии у умирающих больных (Irwin S.A. et al., 2013). У нескольких пациентов с рефрактерной депрессией мы применили комбинированный подход, начиная лечение с однократной инфузии в дозе 0,5 мг/кг в неделю в первые 2 недели и переходя затем на пероральный прием препарата в дозе 0,5 мг/кг, что позволяло несколько улучшить результат лечения. К сожалению, кетамин искажает восприятие, оказывает нежелательное действие на когнитивную функцию и артериальное давление. К тому же кетамин – агонист μ-опиоидных рецепторов, и пока не ясно, является ли эффект кетамина при внутривенном введении просто анальгетическим эффектом, который оказывают при внутривенном введении героин или меперидин. Кроме того, кетамин является препаратом, которым часто злоупотребляют и обычно из-за того же, из-за чего злоупотребляют опиатами, ведь он вызывает кратковременную, но выраженную эйфорию. К внутривенному введению кетамина в настоящее время прибегают при лечении хронического рефрактерного болевого синдрома. Возможность злоупотребления кетамином наряду со способом введения (внутривенно) и отсутствием пероральной лекарственной формы для поддерживающей терапии ограничивают применение этого препарата. Возможно также, что длительное лечение кетамином оказывает нейротоксический эффект. Другой препарат, действующий на глутаматергическую систему, рилузол, является функциональным антагонистом глутаматных рецепторов, одобренным для лечения бокового амиотрофического склероза. Рилузол оказался эффективным при рефрактерной депрессии в 4 небольших открытых исследованиях. Хотя рилузол эффективен при приеме внутрь, он является непрактичным препаратом, учитывая его высокую стоимость. В одном и пока единственном контролируемом исследовании не удалось доказать эффективность рилузола в качестве препарата, который можно было бы применять для поддержания антидепрессивного эффекта, достигаемого при однократной инфузии кетамина (Ibrahim L. et al., 2012). Мемантин (Марукса), одобренный для лечения деменции, является NMDA-антагонистом и, по данным исследования, выполненного двойным слепым методом, неэффективен при депрессии (Smith E.G. et al., 2013).

Учитывая свойство некоторых опиатов повышать настроение, анальгетическое действие кетамина и способность многих антидепрессантов оказывать анальгетический эффект, можно предположить, что опиаты также могут играть роль в лечении депрессии. Исследование J.A.Bodkin и соавт., проведенное в 1995 г., позволило предположить, что у некоторых пациентов с резистентной депрессией можно достичь улучшения с помощью бупренорфина. Сходным образом, P.W.Nyhuis и соавт. (2008) сообщили о дости-

жении ремиссии у 5 из 6 пациентов, госпитализированных с резистентной депрессией, с помощью бупренорфина в дозе 0,6–2 мг/сут. Мы иногда назначаем (с переменным успехом) пероральные анальгетики пациентам с резистентной депрессией, когда все возможности лечения препаратами оказываются исчерпанными. Наибольшая опасность при длительном применении опиатов заключается в развитии привыкания к ним. Для лечения бупренорфином врачу необходима специальная подготовка и сертификат DEA (Drug Enforcement Administration – Управление по испытанию лекарственных препаратов), при этом, учитывая строгое отношение DEA к длительному лечению опиатами, психиатрам следует быть особенно осторожными при назначении опиатов пациентам с резистентной депрессией, которое выходит за рамки, санкционированные протоколом исследования. Одна фармацевтическая компания в настоящее время разрабатывает комбинированный препарат, состоящий из бупренорфина и агониста опиоидных рецепторов, для лечения пациентов с депрессией.

В патофизиологии депрессии, по-видимому, также играют роль воспалительные цитокины. Так, известно, что у пациентов с депрессией повышен уровень интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α (ФНОα). Эти факторы, возможно, играют роль в повышении секреции кортиколиберина и кортизола при депрессии. На моделях, созданных у животных, «острое» назначение этих цитокинов вызывает ангедонию, снижение полового влечения и социального взаимодействия. Поэтому разумно предположить, что противовоспалительные препараты обладают антидепрессивным свойством. При исследовании эффективности этанерцепта – антагониста рецепторов ФНОα – в лечении псориаза у пациентов, принимавших этот препарат, было отмечено значительное улучшение настроения при оценке с помощью опросника депрессии Бека по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (Krishnan R. et al., 2007). Улучшение настроения не зависело от степени выраженности антипсориатического эффекта. Как мы уже писали ранее, исследования в качестве антидепрессантов ждут также другие препараты, включая инфликсимаб (антитела к ФНОα). Так, C.L.Raison и соавт. (2013) сообщили о неэффективности инфликсимаба у пациентов с рефрактерной депрессией, хотя он улучшал состояние пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка, свидетельствующим о воспалительном процессе.

Таким образом, можно назвать много мишеней для воздействия препаратов у пациентов с депрессией. Однако до настоящего времени только препараты с моноаминергическим механизмом действия оказались эффективными в лечении большого депрессивного эпизода. Поскольку у многих больных не удается получить адекватный ответ на терапию моноаминергическими антидепрессантами, врачи и пациенты возлагают надежды на новые препараты, которые появятся на рынке в ближайшие годы.

4

Антипсихотики

Наблюдения, сделанные в конце 1890-х годов и выявившие успокаивающее действие анилиновых красителей, привели к разработке прометазина, первого препарата фенотиазинового ряда. В 1952 г. был исследован другой препарат фенотиазинового ряда – хлорпромазин, который изначально создавался как вегетостабилизирующий препарат для купирования избыточных компенсаторных реакций во время хирургических операций, а позже стал первым антипсихотиком. Хлорпромазин пришел в психиатрическую практику из анестезиологии после первой публикации клинического случая французскими клиницистами J.Delay и соавт. (1952), в которой был продемонстрирован благоприятный профиль побочных эффектов и эффективность препарата при остром психозе. После этого было выполнено огромное количество двойных слепых исследований, в которых подтвердились эффекты, к тому времени уже очевидные для французских клиницистов.

В настоящее время мы знаем значительно больше о побочных эффектах и недостатках современных антипсихотических препаратов, а также о механизмах их действия. Мы начинаем понимать взаимосвязи между дозами и эффектом и получили антипсихотические препараты второго поколения, которые являются наиболее часто назначаемыми антипсихотиками. В настоящее время ведутся оживленные дискуссии о том, преобладает ли польза от препаратов второго поколения над их высокой стоимостью и побочными эффектами при сравнении с препаратами первого поколения.

Антипсихотики второго поколения (АВП), или атипичные антипсихотики, к которым относятся клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон, арипипразол и недавно появившиеся палиперидон, илоперидон, луразидон и азенапин, в значительной степени вытеснили препараты первого поколения, или «типичные» антипсихотики, такие как перфеназин и галоперидол. Концепция атипичности упомянутых препаратов возникла

на основании присущего АВП более высокого соотношения между связыванием серотониновых и дофаминовых рецепторов (5-HT/DA), чем у более старых препаратов, или «типичных» антипсихотиков, клинического улучшения в динамике так называемых негативных симптомов и значительно более редкого развития экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). Именно с более выраженными серотонинергическими эффектами АВП связывают низкий риск ЭПС и более высокую эффективность в уменьшении когнитивных нарушений и других негативных симптомов. Однако в исследованиях последнего времени не всегда удается обнаружить статистически значимые различия в действии АВП и «типичных» антипсихотиков, так что АВП могут не являться «атипичными» в упомянутом значении.

АВП, как и антипсихотики первого поколения, представляют собой неоднородную группу препаратов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки по сравнению с препаратами первого поколения. Например, частота ЭПС у большинства АВП оказалась ниже, чем у препаратов первого поколения. Тем не менее в исследовании CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; Lieberman J.A. et al., 2005) не обнаружено явного преимущества АВП над перфеназином, в том числе по частоте ЭПС. Однако небольшая продолжительность CATIE могла препятствовать появлению ЭПС, например паркинсонизма и поздней дискинезии, которые могут проявиться спустя годы терапии. Кроме того, в ходе исследования CATIE не назначали типичные антипсихотики пациентам с ЭПС на фоне предыдущих курсов антипсихотиков, что могло повлиять на частоту ЭПС в группе перфеназина.

С другой стороны, высокая частота поздней дискинезии, ассоциированной с типичными антипсихотиками, могла быть связана с тем, что эти препараты раньше применяли в высоких дозах. Например, галоперидол в ранних исследованиях и в клинической практике назначали в дозе 20 мг/сут. и более. Сегодня мы уже знаем, что дозы галоперидола 2–5 мг/сут. достаточно для блокирования 80% всех D_2-рецепторов и этого хватит для проявления клинического эффекта. А поскольку дозы, вызывающие блокаду более 80% D_2-рецепторов, приводят к появлению ЭПС, не повышая существенно эффективность препарата, то истинная частота поздней дискинезии, вызываемой препаратами первого поколения, по-видимому, меньше часто упоминаемых 4% в год. Некоторые врачи, особенно в звене первичной помощи, ошибочно полагают, что прием атипичных антипсихотиков не связан с риском акатизии, дистонии и поздней дискинезии. Несмотря на то что риск ЭПС при использовании АВП несколько ниже, чем на фоне типичных антипсихотиков, им нельзя пренебрегать, особенно в отношении рисперидона в высоких дозах.

Считается, что АВП имеют ряд других преимуществ в сравнении с типичными. Как уже говорилось выше, АВП могут быть в определенной степени более эффективны в отношении негативных симптомов шизофрении. Негативные симптомы шизофрении являются значительно более важным фактором инвалидизации, чем позитивные симптомы (галлюцинации и бред).

Результаты, полученные в исследованиях CATIE и CUtLASS (European Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study), не позволяют категорично говорить о преимуществах АВП перед антипсихотиками первого поколения в лечении пациентов с негативной симптоматикой. Данные метаанализа рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных к настоящему времени, также не позволяют говорить о большей эффективности АВП по сравнению с препаратами первого поколения у пациентов с негативной симптоматикой (Leucht S. et al., 2009c). Кроме того, АВП могут в большей степени корректировать когнитивные нарушения и расстройства исполнительных функций, которые также препятствуют адаптации больных шизофренией. Однако только в некоторых из проведенных исследований было выявлено определенное превосходство АВП над антипсихотиками первого поколения. Тем не менее пока не доказано, что эти явные преимущества атипичных антипсихотиков реализуются в более выраженном улучшении качества жизни в сравнении с типичными антипсихотиками (Jones P.B. et al., 2006). Клозапин эффективен при шизофрении, резистентной к типичным антипсихотикам. Эти данные подтвердились как в исследовании CATIE, так и CUtLASS. Именно это его свойство в конечном итоге обеспечило регистрацию клозапина в США. Наконец, АВП в большей степени стабилизируют и, возможно, улучшают настроение, чем типичные. Хотя типичные антипсихотики, например хлорпромазин, обладают выраженными антиманиакальными свойствами, пока не доказано, что эти же препараты эффективны в качестве поддерживающей терапии при БАР или столь же эффективны при депрессиях в рамках БАР. Симптомы депрессии при шизофрении часто эффективнее купируются АВП, чем более старыми препаратами. Фактически клозапин стал первым препаратом со специфическим показанием – суицидальные тенденции при шизофрении.

Хотя АВП вызывают некоторое улучшение у больных шизофренией, оно, по-видимому, не более выражено, чем при лечении антипсихотиками первого поколения. В метаанализе 127 сравнительных исследований J.M.Davis и соавт. (2003) обнаружили, что только клозапин превосходит по эффективности галоперидол при шизофрении. В более поздних исследованиях эти результаты подтвердились (Leucht S. et al., 2009a, 2009b). Другие АВП, несмотря на способность влиять на некоторые другие проявления заболевания, практически не отличались по показателям эффекта от галоперидола. Однако соотношение эффективности типичных и атипичных антипсихотиков при аффективных расстройствах может быть другим.

В настоящее время очевидно, что все АВП эффективны при маниях и, возможно, действуют быстрее и столь же эффективно, как нормотимики (например, литий) (см. гл. 5 «Нормотимики»). За последнее время объемы применения АВП при аффективных расстройствах, возможно, превысили их использование при шизофрении. Оланзапин (Заласта), уже одобренный FDA для лечения острой мании, также рекомендован для поддерживающей монотерапии при биполярном расстройстве. Кроме того, оланзапин был одобрен в виде комбинированного с флуоксетином препарата Симбиакс

сначала для лечения биполярной депрессии, а недавно – и для лечения рефрактерной депрессии. Оланзапин и АВП, в частности кветиапин, также все чаще применяются в качестве вспомогательного и усиливающего средства при лечении монополярной депрессии. Кветиапин недавно был официально разрешен в качестве препарата для монотерапии биполярного расстройства. Значение АВП при БАР пока требует уточнения (см. гл. 5).

Наряду с преимуществами в сравнении с типичными антипсихотиками, D_2-/5-HT_2-антагонисты имеют несколько явных недостатков. Один из них – стоимость. АВП во много раз дороже типичных, и некоторые государственные программы здравоохранения, например, San Francisco County (Калифорния) исключили оланзапин из лекарственного списка по финансовым соображениям. В настоящее время имеются дженерики многих АВП, в том числе оланзапина, рисперидона, кветиапина и зипрасидона, поэтому проблема стоимости этих препаратов стоит не так остро, как раньше. Как уже сообщалось, превосходство АВП в эффективности (по крайней мере, при лечении шизофрении) не столь очевидно, чтобы оправдать очень высокие цены на фирменные препараты, у которых не истек срок действия патентов. Другой важный недостаток D_2-/5-HT_2-антагонистов – метаболические эффекты. В 2003 г. FDA рекомендовало всем производителям АВП указать в инструкциях риск гипергликемии и сахарного диабета. Хотя степень риска метаболических нарушений, связанных с АВП, остается спорной, не вызывает сомнений, что применение большинства, хотя и не всех, АВП сопряжено с прибавкой массы тела и метаболическими побочными эффектами.

Общие принципы применения антипсихотиков

Препараты

Ко времени подготовки руководства в США использовались 20 антипсихотических препаратов: 10 типичных и 10 атипичных (табл. 4–1; рис. 4–1). Один из типичных антипсихотиков, пимозид, одобрен FDA только для лечения синдрома Туретта и в настоящее время редко применяется в связи с высоким риском удлинения интервала Q–T. Сходным образом, дроперидол, который также может увеличивать интервал Q–T, одобрен только для парентерального применения при анестезии. Изучение вопроса о нарушениях ритма сердца при лечении дроперидолом, проводимое с 2001 г., когда было сделано особое предостережение о возможности появления аритмий, не позволяет однозначно говорить о повышенном их риске (Nuttal G.A. et al., 2007). Все антипсихотические препараты, за исключением клозапина, достаточно сильно блокируют постсинаптические дофаминовые рецепторы (являются антагонистами дофамина). Можно было бы предположить, что антипсихотический эффект этих препаратов связан с другими механизмами, однако это представляется маловероятным. Некоторые эффекты АВП в могут быть связаны с блокадой 5-HT_2- или не-D_2-дофаминовых рецепторов, однако препараты,

Таблица 4–1. Антипсихотические препараты: названия, формы выпуска и дозировки

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Арипипразол	Зилаксера	Таблетки: 10; 15; 30 мг
	Абилифай Диск Мелт	Быстрорастворимые таблетки: 10; 15 мг
		Капли для приема внутрь: 1 мг/мл (150 мл)
		Раствор для инъекций: 9,75 мг/1,3 мл
	Абилифай Мейнтена	Раствор для в/м инъекций: 300; 400 мг
Азенапин	Сафрис	Таблетки (сублингвальные): 5; 10 мг
Хлорпромазин	Торазин[a]	Таблетки: 10; 25; 50; 100; 200 мг
		Раствор для инъекций: 25 мг/мл (ампулы и флаконы 1 и 2 мл)
Клозапин	Клозарил[a, b]	Таблетки: 25; 50; 100; 200 мг
		Суспензия для приема внутрь: 50 мг/мл
	ФазаКло	Таблетки, растворяющиеся во рту: 12,5; 25; 50; 100; 150; 200 мг
Дроперидол	Инапсин[a]	Раствор для инъекций: 2,5 мг/мл (ампулы и флаконы 1 и 2 мл)
Флуфеназин	Проликсин[a]	Таблетки: 1; 2,5; 5; 10 мг
		Концентрат: 5мг/мл (флакон 120 мл)
		Эликсир: 2,5 мг/5 мл (флаконы 60 и 473 мл)
		Раствор для инъекций: 2,5 мг/мл (многодозовые флаконы 10 мл)
Флуфеназина деканоат	Проликсин Деканоат[a]	Раствор для инъекций: 25 мг/мл (многодозовые флаконы 5 мл)
Галоперидол	Галдол[a]	Таблетки: 0,5; 1; 2; 5; 10; 20 мг
		Концентрат: 2 мг/мл
		Раствор для инъекций: 5 мг/мл (флаконы, содержащие однократную дозу, 1 мл и многодозовые флаконы 10 мл)
Галоперидола деканоат	Галдол Деканоат[a]	Раствор для инъекций: 50 мг/мл (многодозовые флаконы 1 и 5 мл), 100 мг/мл (многодозовые флаконы 5 мл)
Илоперидон	Фанапт	Таблетки: 1; 2; 4; 6; 8; 10; 12 мг
Локсапин	Локситан	Капсулы: 5; 10; 25; 50 мг
	Адасув	Порошок для ингаляций: 1 ЕД (10 мг) в ингаляторе разового применения; применяется по назначению специалиста

Таблица 4–1 (*окончание*)

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Луразидон	Латуда	Таблетки: 20, 40, 60, 80, 120 мг
Оланзапин	Заласта	Таблетки: 5; 10 мг
	Заласта Ку-таб	Таблетки, диспергируемые в полости рта: 5; 10 мг
	Зипрекса для внутримышечного введения	Раствор для инъекций: флаконы 10 мг (до восстановления)
Палиперидон	Инвега	Таблетки (замедленного высвобождения): 1,5; 3; 6; 9 мг
Палиперидона пальмитат	Инвега Сустенна	Раствор для инъекций: 39; 78; 117; 156; 234 мг
Перфеназин	Трилафон[a]	Таблетки: 2; 4; 8; 16 мг
Пимозид	Орап	Таблетки: 1; 2 мг
Кветиапин	Квентиакс	Таблетки: 25; 100; 200; 300 мг
	Сероквель XR	Таблетки (замедленного высвобождения): 50; 150; 200; 300; 400 мг
Рисперидон	Торендо	Таблетки: 1; 2; 3; 4 мг
	Торендо Ку-таб	Таблетки для рассасывания: 0,5; 1; 2 мг
	Риспердал Конста	Инъекции длительного действия: 12,5; 25; 37,5; 50 мг
Тиоридазин	Меллерил[a]	Таблетки: 10; 25; 50; 100 мг Концентрат: 30 мг/мл (флакон 120 мл)
Тиотиксен	Наван[a]	Капсулы: 1; 2, 5; 10 мг
Трифлуоперазин	Стелазин[a]	Таблетки: 1; 2; 5; 10 мг
Зипрасидон	Геодон[a]	Таблетки: 20; 40; 60; 80 мг Инъекции: флакон 20 мг (до восстановления)

[a] Доступны в форме дженериков.

[b] Применение клозапина должно быть учтено в национальном реестре производителя по мониторингу (см. «Клозапин» в этой главе).

А. Фенотиазины

1. Алифатические

Промазин*

Хлорпромазин

Трифлупромазин

2. Пиперидины

Тиоридазин

Мезоридазин*

Рис. 4–1. Химическая структура антипсихотиков.

* Более не поставляется на фармацевтический рынок США.

3. Пиперазины

Флуфеназин

Прохлорперазин

Трифлуоперазин

Перфеназин

В. Подобные бутирофенону

Галоперидол

Дроперидол

Пимозид

Рис. 4–1 (*продолжение*).

C. Тиоксантены

Хлорпротиксен*

Тиотиксен

D. Индолы

Молиндон*

E. Дибензазепины

Клозапин

Локсапин

Рис. 4–1 (*продолжение*).

F. Бензизоксазолы

Рисперидон

G. Тиенобензодиазепины

Оланзапин

H. Другие

Зипрасидон

Арипипразол

Рис. 4–1 (*продолжение*).

Н. Другие (окончание)

Азенапин

Илоперидон

Палиперидон

Луразидон

Рис. 4–1 (*окончание*).

которые блокируют только 5-HT_2- или не-D_2-дофаминовые рецепторы, часто не обнаруживают антипсихотических свойств.

Все эффективные антипсихотики, за исключением клозапина, действуют на нигростриарную систему предсказуемым образом и могут вызывать ЭПС. Для достижения клинического эффекта антипсихотик должен блокировать 60–80% дофаминовых D_2-рецепторов. Более низкий уровень антагонизма к дофамину не обеспечивает антипсихотического эффекта, тогда как более высокий уровень блокады связан с повышением риска ЭПС. В исследованиях с применением метода позитронно-эмиссионной томографии показано, что галоперидол в дозе 2,5–6,0 мг/сут. блокирует 60–80% D_2-рецепторов (Remington G., Kapur S., 1999). В этих исследованиях также показано, что при назначении стандартных терапевтических доз оланзапина (10–20 мг/сут.) и рисперидона (2–6 мг/сут.) также блокируется 60–80% рецепторов. Только клозапин в терапевтических дозах связывает менее 60% D_2-рецепторов. Более высокие дозы типичных антипсихотиков не обеспечивают повышения антипсихотического эффекта, но увеличивают риск ЭПС (Kapur S. et al., 1999). Отсутствие паркинсонических побочных эффектов также может объясняться коротким периодом блокады дофаминовых рецепторов. В настоящее время считается, что АВП менее прочно или менее длительно блокируют D_2-рецепторы, чем типичные, что снижает частоту ЭПС.

Уже более 30 лет клозапин известен как антипсихотик с уникальным спектром клинических эффектов, практически не вызывающий побочных эффектов, за исключением акатизии, но связанный с риском агранулоцитоза. Тем не менее, несмотря на усилия крупнейших фармацевтических фирм, до сих пор не разработан препарат, способный заменить клозапин. Оланзапин сходен с клозапином по фармакологическим свойствам, но обладает гораздо более благоприятным спектром побочных эффектов. По данным исследований CATIE и CUtLASS, оланзапин оказался более эффективным при шизофрении по сравнению с другими АВП и некоторыми препаратами первого поколения. Немотря на результаты некоторых сравнительных исследований, маловероятно, что клозапин и оланзапин эквивалентны по эффективности.

Эффективность

Доказано, что все современные антипсихотики эффективнее плацебо при шизофрении, как острой, так и хронической. Большинство крупнейших исследований типичных антипсихотиков были проведены много лет назад с применением критериев DSM-II (American Psychiatric Association, 1968). Поэтому неизвестно число участвовавших в них пациентов, у которых в соответствии с DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) можно было бы диагностировать шизофреноформное, биполярное или шизоаффективное расстройство. С клинической точки зрения было бы удобнее предположить, что все типичные антипсихотики эффективны при всех указанных состояниях по DSM-IV и считать манию обоснованным показанием к применению

антипсихотиков. Все АВП изучались с использованием критериев DSM-III-R и DSM-IV для шизофрении и БАР.

По многим причинам уровень и сроки достижения клинического эффекта антипсихотиков остаются неудовлетворительными. В крупномасштабных плацебо-контролируемых исследованиях в стационарах как минимум умеренное улучшение отмечалось у 75% пациентов, получавших антипсихотики, против 25% пациентов в группе плацебо, а в некоторых случаях наблюдалось ухудшение состояния. При этом у большинства пациентов не наблюдалось полной ремиссии, и лишь немногие смогли вернуться в общество с полностью восстановленной активностью. Некоторые АВП превосходят препараты первого поколения по способности улучшать социальное функционирование. В некоторых исследованиях качества жизни пациентов, получающих клозапин при резистентной шизофрении, наблюдалось значительное повышение профессиональной продуктивности и снижение частоты повторных госпитализаций. По данным 12-недельного исследования, клозапин был эффективен примерно у 30% пациентов, которые не отвечали на типичные антипсихотики. Кроме того, еще у 15–30% пациентов, не обнаруживавших эффекта в первые несколько месяцев терапии, в последующем отмечалось улучшение состояния через 6–12 мес. лечения (Meltzer H.Y., 1997; Meltzer H.Y. et al., 1989).

Антипсихотики действуют медленно и в различной степени. В редких случаях развивается быстрый и выраженный эффект, у большинства пациентов улучшение наступает медленно, а у некоторых пациентов эффект развивается крайне медленно или не наступает вовсе. Иногда состояние пациентов улучшается так медленно и нестабильно, что врачи в понятном, но, возможно, ошибочном стремлении ускорить клинический эффект назначают очень высокие дозы препаратов на ранних этапах лечения. В современных исследованиях, как и в работах, выполненных более 40 лет назад, показано, что эффект нарастает относительно быстро в первые 1–6 недель терапии. Это, безусловно, усредненные сроки, так как у отдельных пациентов эффект может проявляться в большей или меньшей степени, раньше или позже. Кроме того, если состояние пациента улучшилось, довольно трудно точно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу. Можно предположить, что врач может постепенно снижать дозу, начиная с эффективной. К сожалению, даже при резкой замене антипсихотика на плацебо на фоне стабильного состояния у некоторых пациентов рецидив развивается относительно быстро, у других – медленно, и предсказать сроки его наступления абсолютно невозможно (месяцы или даже годы). Лишь в отдельных случаях рецидив наступает столь быстро, что можно легко определить поддерживающую дозу.

В обзоре публикаций по отмене антипсихотиков (Baldessarini R., Viguera A., 1995; Gilbert P.L. et al., 1995) показано, что частота рецидивов максимальна в первые 3 месяца после резкой отмены антипсихотиков. Несоблюдение предписанной врачом схемы лечения АВП, обычно наблюдаемое у больных шизофренией, также является причиной частых рецидивов и госпитализаций. В той же статье сообщается, что постепенное снижение дозы антипсихотика (или отмена депо-формы антипсихотика с длительным периодом полужизни)

не только значительно снижает частоту ранних рецидивов, но и повышает вероятность стабильного социального функционирования в течение 2 лет в сравнении с резкой отменой антипсихотика. По-видимому, резкая отмена антипсихотика врачом или пациентом практически настолько же вредна для пациента с хронической шизофренией, как отмена карбоната лития для пациента с БАР (Suppes T. et al., 1993).

Этот новый взгляд на старые данные, который подтверждается исследованием A.I. Green и соавт. (1990), ставит под сомнение многие старые сообщения о различиях между препаратом и плацебо в наблюдательных исследованиях, разработанных, чтобы сравнить эффективность активной и выжидательной терапии хронических психозов. Если резкая отмена терапии искусственно повышает частоту рецидивов, многие работы необходимо переоценить или повторить.

Значение депо-форм препаратов при длительном лечении хронических психозов также требует более тщательной оценки (Glazer W.M., Kane J.M., 1992). В последние годы клиницисты, использующие стратегию периодической антипсихотической терапии при хронической шизофрении, сообщают, что отдельные признаки приближающегося рецидива (например, нарушения сна, хождение, определенные страхи или опасения) позволяют своевременно назначить антипсихотическую терапию и предотвратить развернутый психотический эпизод (Carpenter W.T.Jr, Heinrichs D.W., 1983; Herz M. et al., 1982). Обучение пациента и его родственников обнаружению подобных предшественников рецидива и наблюдению за их появлением представляется очень полезным. Этот прием можно использовать наряду с медленным снижением дозы. Чтобы такая методика действовала, необходимо, чтобы члены семьи и психиатры внимательнее наблюдали за пациентом. К сожалению, в исследованиях не удалось подтвердить эффективность этого метода. В нескольких исследованиях показано, что стратегии периодического лечения менее эффективны, чем непрерывная терапия низкими фиксированными дозами (Carpenter W.T.Jr et al., 1990; Herz M. et al., 1991). Более того, в одном исследовании показано, что более высокие поддерживающие дозы депо-формы галоперидола более эффективны для профилактики рецидива, чем более низкие (Kane J.M. et al., 2002). Хотя низкие дозы лучше переносятся пациентами и более эффективны, чем плацебо, в профилактике рецидивов. Появление целого ряда АВП длительного действия (таких как Риспердал Конста, Абилифай Мейтена, Зипрекса Релпревв, Инвега Сустенна) дает возможность врачам назначать эти препараты 1 раз месяц.

Купирующая антипсихотическая терапия

Принять решение о том, какой препарат назначить при первом психотическом эпизоде или при неотложной терапии, стало сложнее при появлении АВП. В настоящее время АВП считаются препаратами первого выбора при большинстве психотических эпизодов. Несмотря на то что в исследованиях, таких как CATIE и CUtLASS 1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic

Drugs in Schizophrenia Study), не доказано преимущество АВП в эффективности в сравнении с типичными антипсихотиками при шизофрении, врачи, тем не менее, обычно делают свой выбор не в пользу препаратов первого поколения. Нежелание врачей вновь вернуться к назначению более старых препаратов, которые стоят намного дешевле фирменных АВП, можно объяснить целым рядом факторов. Одним из них является меньший риск ЭПС, в частности поздней дискинезии. В исследовании CATIE не было выявлено существенной разницы между перфеназином и препаратами второго поколения, но перфеназин и рисперидон несколько чаще вызывали акатизию (Miller D.D. et al., 2005). Частота поздней дискинезии и дистонии в исследовании CATIE у пациентов, принимавших АВП и перфеназин, была одинаковой. Однако, как было сказано выше, исследование CATIE, возможно, было недостаточно длительным, чтобы проявились различия в частоте поздней дискинезии. Частота поздней дискинезии при длительном лечении АВП больных шизофренией оказалась ниже, чем в случае длительного применения препаратов первого поколения при шизофрении, даже в случае назначения более высоких доз. Частота поздней дискинезии при лечении АВП составляет примерно 1% в год или менее, в то время как при лечении препаратами первого поколения с умеренно выраженным антипсихотическим действием она была по меньшей мере в 2 раза выше. Даже если бы при лечении препаратами первого поколения она составляла только 2% в год, а не 4%, как часто отмечают в литературе, двукратного повышения частоты поздней дискинезии было бы достаточно, чтобы оттолкнуть многих врачей от применения препаратов первого поколения. Стандартные схемы лечения в настоящее время включают АВП, но при необходимости из соображений экономии средств назначают препараты первого поколения, однако в этом случае возникает юридически значимая дилемма, поскольку у пациента может развиться необратимая поздняя дискинезия на фоне препарата первого поколения.

Исходя из сказанного, накопленные данные позволяют считать, что препараты первого поколения используются неоправданно реже, и часто выбор делается в пользу более дорогих, но не более эффективных препаратов второго поколения. В некоторых случаях мы более склонны начинать лечение препаратами первого поколения. Во-первых, это купирование острой ажитации при психозах. Сочетание высокопотенциальных препаратов, например галоперидола внутримышечно, и бензодиазепинов – недорогая и надежная стратегия экстренного лечения тяжелого возбуждения. Типичные антипсихотики часто нецелесообразно применять длительно, однако короткие курсы используют при неотложной помощи или интенсивной терапии. Важное достижение в неотложной психиатрии – появление форм арипипразола, зипрасидона и оланзапина для внутримышечного введения для купирования острого психомоторного возбуждения. Внутримышечное введение АВП сопряжено с меньшим риском ЭПС и более быстрым эффектом, чем монотерапия галоперидолом. Тем не менее эти формы АВП для внутримышечного введения медленно входят в практику в отделениях интенсивной терапии, возможно, из-за высокой стоимости, относительного неудобства применения,

а также доступности классического эффективного сочетания бензодиазепинов и типичных антипсихотиков. Внутримышечные формы арипипразола, оланзапина и зипрасидона намного реже вызывают дистонию и паркинсонизм, чем внутримышечные инъекции галоперидола. Тем не менее внутримышечное введение АВП не исключает ЭПС и может сопровождаться акатизией. У пациентов с повышенным риском дистонии (например, при психомоторном возбуждении у молодых мужчин) или паркинсонизма (например, у пожилых) лучше начинать лечение с внутримышечного введения АВП. Мы иногда вводим галоперидол внутримышечно при неотложной помощи в сочетании с АВП перорально для последующего их применения в длительной терапии.

Выбор АВП зависит от профиля побочных эффектов. Для быстрого повышения доз при психозах оптимальный выбор в настоящее время – рисперидон, арипипразол и оланзапин (в форме таблеток, растворяющихся во рту: Заласта Ку-таб, Торендо Ку-таб, Абилифай Диск Мелт и Зипрекса Зидис).

Кветиапин и клозапин требуют больше времени для достижения терапевтической дозы, чем другие АВП, и менее показаны для острых состояний. Как и при неотложной помощи, мы иногда назначаем высокопотенциальный антипсихотик, например галоперидол перорально, одновременно с повышением доз кветиапина. Затем в течение 2–4 нед. мы снижаем дозу галоперидола и продолжаем повышение дозы АВП.

Выбор типичного антипсихотика осуществляется по тем же принципам, предпочтение отдается препаратам с наиболее благоприятными профилями побочных эффектов. Мы склонны к назначению препаратов первого поколения с умеренно выраженным антипсихотическим действием, так как этим достигаем оптимального баланса с риском побочных эффектов, включая ЭПС и прибавку массы тела. Врач должен учитывать, что седативные препараты, например хлорпромазин, могут быть более эффективны при тревоге, возбуждении и остром психозе, или, напротив, врач может решить, что лучше выбрать менее седативный препарат, например галоперидол, поскольку относительно высокие дозы препарата будут хорошо переноситься. Оба подхода приемлемы. В небольшой серии исследований T. Van Putten (1974) показано, что если первая доза препарата дает хотя бы минимальный эффект, то в течение 4 нед. можно прогнозировать хороший ответ на препарат. С другой стороны, если первая доза вызывает чрезмерную седацию или признаки ранней акатизии, переносимость терапии в течение 4 нед. будет плохой даже при добавлении противопаркинсонических препаратов и коррекции дозы. На основании этой информации можно предположить, что пациенту в остром состоянии следует менять препарат каждый день до тех пор, пока не подберется подходящий (хотя никто не использует такой непоследовательный подход). Альтернативный метод – тщательный сбор анамнестических сведений о предыдущей терапии и по возможности исключение препаратов, которые вызывали дискомфорт в прошлом.

Антипсихотики различаются по дозам и формам выпуска. Тиоридазин и пимозид, а также некоторые АВП не производятся в форме для парентерального введения. Дженерики, т. е. менее дорогие лекарственные формы,

Таблица 4–2. Мощность антипсихотиков

Международное название	Торговое название	Эквивалент хлорпромазина, мг
Арипипразол	Зилаксера	10
Хлорпромазин	Торазин	100
Клозапин	Клозарил	50
Флуфеназина гидрохлорид	Проликсин	2
Флуфеназина деканоат	Проликсина деканоат	0,25 мл/мес.
Галоперидол	Галдол	2
Локсапин	Локситан	10
Молиндон	Мобан	10
Оланзапин	Заласта	Приблизительно 5
Перфеназин	Трилафон	10
Прохлорперазин	Компазин	15
Кветиапин	Квентиакс	63
Рисперидон	Торендо	0,5
Тиоридазин	Мелларил	100
Тиотиксен	Наван	4
Трифлуоперазин	Стелазин	5

имеются для хлорпромазина, галоперидола и флуфеназина. Из АВП дженерики есть у клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона и зипрасидона. Отличие дженериков антипсихотиков от оригинальных препаратов не доказано, однако некоторые пациенты настаивают на терапии оригинальными препаратами. Доступность галоперидола в виде безвкусного и бесцветного концентрата обеспечивает ему особые преимущества. Список лекарственных форм и дозировок антипсихотиков приведен в таблице 4–1.

Несколько экспертов пытались сравнить мощность различных антипсихотиков. Наша версия сравнительной мощности различных антипсихотиков на основании данных о связывании с D_2-рецепторами приведена в таблице 4–2.

Раннее лечение при первом эпизоде психоза

По некоторым данным, чем раньше начато лечение первого эпизода психоза, тем более благоприятны отдаленные результаты. Как и в случае депрессии, начало психоза шизофрении также ассоциировано с уменьшением объема серого вещества (Pantelis C. et al., 2003). Уменьшение объема серого вещества при шизофрении, прогрессирующее со временем, отмечено в поясной извилине, коре орбитальных отделов лобных долей и коре мозжечка. Кроме того, у больных шизофренией появлению психотических симптомов часто предшествует нарушение функции указанных отделов мозга, поэтому можно надеяться, что у пациентов с продромальными симптомами раннее лечение может улучшить исход или даже предупредить развитие развернутой картины шизофрении.

Вообще, по-видимому, имеется обратная связь между сроком начала лечения первого эпизода психоза и его исходом, оцениваемым по ряду критериев. Так, чем короче продолжительность нелеченой психотической симптоматики, тем более выражен ответ на антипсихотические препараты (Perkins D.O. et al., 2005). Чем дольше пациент находится в состоянии психоза, тем меньше вероятность того, что препараты окажутся эффективными в устранении симптомов. Это касается как позитивных, так и негативных симптомов, но эффект бывает особенно очевиден при лечении позитивных симптомов. Меньшая продолжительность заболевания до первого лечения также ассоциирована с более благоприятным функциональным результатом, восстановлением когнитивных способностей и меньшим риском рецидива.

Влияет ли раннее лечение первого эпизода психоза на динамику морфологических изменений, наблюдаемых при шизофрении? Есть основания полагать, что раннее лечение может оказывать нейропротективный эффект, который ассоциирован с благоприятным прогнозом. J.A. Lieberman и соавт. (2003) рандомизировали 300 пациентов с первым эпизодом психоза на 2 группы. В одной группе пациенты получали галоперидол, в другой – оланзапин. У пациентов, которые принимали оланзапин, морфологические изменения в мозге отсутствовали, в то время как у принимавших галоперидол они наблюдались. Через 2 года у пациентов, принимавших оланзапин, объем серого вещества коры лобных долей сохранился, в то время как у принимавших галоперидол он уменьшился. Кроме того, у пациентов, принимавших оланзапин, отмечено умеренное увеличение объема височных долей, а у принимавших галоперидол увеличения не отмечено. Каково значение этих изменений, не ясно, однако полученные данные говорят о том, что раннее лечение существенно влияет на кору головного мозга, при этом влияние разных препаратов неодинаково. Выражаясь в более общем смысле, можно утверждать, что раннее лечение и попытка предупредить рецидивы шизофрении могут существенно улучшить отдаленные результаты и исход. Возможность предупредить шизофренический психоз выявлением детей и подростков с повышенным риском интригует. Однако инструменты, с помощью которых можно идентифицировать пациентов с повышенным риском, и меры профилактики шизофрении пока недостаточно разработаны. Работы, в которых говорится о предотвращении с помощью атипичных нейролептиков перехода продромальной шизофрении в заболевание с развернутой клинической картиной, если и имеются, то их недостаточно (McGlashan T.H. et al., 2006). Тем не менее есть основания полагать, что омега-3-жирные кислоты и когнитивный тренинг могут воспрепятствовать полному проявлению клинических симптомов шизофрении (см., например, Amminger G.P. et al., 2010).

Лечение в стационаре

В век экономичной медицинской помощи с уменьшающимися сроками госпитализации появляется необходимость рано выписывать пациентов, страдающих психозами. К сожалению, как было сказано ранее, все антипсихотики

действуют медленно и в различной степени. Не доказано, что повышение доз для блокирования более чем 60–80% D_2-рецепторов ускоряет ответ. В контролируемых исследованиях купирующей терапии не удалось определить дозы, которые являются настолько низкими, что не оказывают эффекта, однако показано, что высокие дозы более эффективны, чем низкие. Нам неизвестны исследования, направленные на определение низких доз антипсихотиков, неэффективных при острых психозах. Психиатры сталкиваются с возбужденными пациентами, поэтому встревоженных или даже напуганных медицинских сотрудников, которые обычно используют высокие дозы антипсихотиков и частые парентеральные инъекции, трудно убедить в необходимости постоянного введения низких доз, хотя мы считаем, что таковое было бы более целесообразно. Наряду с этим, бензодиазепины при пероральном и парентеральном применении (например, лоразепам) могут быть показаны в большей степени, чем высокие дозы антипсихотиков, и могут быть полезнее как для пациентов, так и для персонала.

Возможны ситуации, когда не удается подобрать пациенту «правильный» антипсихотик и применяется неоптимальный антипсихотик, поскольку все доступные препараты оказывают одинаковый средний эффект. Тем не менее у пациентов, которые ранее получали антипсихотики, следует собрать подробный лекарственный анамнез с привлечением родственников и врачей, которые лечили их ранее. Зная о том, какие препараты были эффективны, а какие вызывали нежелательные явления, можно попытаться подобрать эффективный препарат с хорошей переносимостью.

Если несмотря на применение антипсихотика в адекватных дозах состояние не улучшается, возможно несколько подходов, хотя данных о предпочтительности того или иного из этих методов пока недостаточно. Безусловно, можно назначить другой антипсихотик. Тем не менее в отсутствие побочных эффектов никогда нельзя быть уверенными в том, что другой препарат в более или менее эквивалентных дозах окажется эффективнее, чем продолжение приема исходного препарата более длительное время. На практике 2 нед. без улучшения при остром психозе и 5–6 нед. без эффекта при более мягких симптомах или с явным, но недостаточным улучшением вынуждают сменить терапию. При выборе следующего препарата врачи также ориентируются в большей степени на реакции на определенные антипсихотики, а не используют рациональный подход, основанный на психопатологических признаках. Некоторые врачи выбирают последний из использовавшихся ими препаратов, который был эффективен при сходном резистентном состоянии. Поскольку у каждого пациента, резистентного к антипсихотику, уже предпринимались безрезультатные попытки введения высоких доз того же антипсихотика, лучше заменить препарат и выяснить, насколько эффективны более низкие дозы другого антипсихотика. Если второй препарат хорошо переносится, следует продолжать его прием несколько недель. Единственная ситуация, в которой смена препарата может резко изменить состояние, – это перевод на парентеральную или депо-форму, если пациент в действительности не принимал пероральные формы антипсихотиков. Как однажды сказал

Donald Klein: «Если препарат не действует, я прежде всего проверяю, принимает ли его пациент». Если пациент получает значительные дозы антипсихотика, а состояние не улучшается, возможно, это вызвано акинезией, акатизией или спутанностью сознания в результате антихолинергических эффектов противопаркинсонических препаратов. Можно быстро снизить дозу, что вызовет некоторое возбуждение, а затем значительное улучшение состояния.

До настоящего времени неясно, какое значение для титрования дозы имеет концентрация антипсихотика в плазме, однако есть основания полагать, что у некоторых антипсихотиков существует терапевтическое окно, которое можно попытаться определить при резистентных состояниях, сопоставляя концентрацию препарата в плазме с клиническим эффектом. В действительности терапевтическое окно существует только у галоперидола и, возможно, клозапина, однако лаборатории могут предоставить типичные показатели. Если концентрация препарата в крови (через 12 ч после перорального приема или через 1 нед. после инъекции депо-формы) крайне высока или, напротив, не определяется, можно предпринять соответствующие действия. Если пациент получает высокую дозу антипсихотика, следует сменить препарат (или лабораторию) или перепроверить комплаентность пациента. Мы не рекомендуем повышать дозы антипсихотика до сверхвысоких только на основании лабораторных данных, если вы не уверены в полной надежности лаборатории.

На сегодня наиболее надежная связь между концентрацией в плазме и клиническим ответом установлена для галоперидола. Эта связь может быть даже криволинейной, поскольку дозы ниже 4 или выше 26 нг/мл вызывают менее выраженный эффект в сравнении с дозами в пределах терапевтического окна 4–26 нг/мл. Однако это подтверждено не во всех исследованиях, и врачи, которые следуют таким рекомендациям, должны решить для себя, насколько надежны показатели концентрации, которые имеются в их распоряжении. Другой антипсихотик, для которого, возможно, существует терапевтическое окно – клозапин. По данным многочисленных исследований, терапевтический эффект клозапина коррелирует с концентрацией препарата выше 350 нг/мл (Liu H.C. et al., 1996; Vander Zwaag C. et al., 1996). В клинической практике состояние пациента улучшается при коррекции дозы для достижения концентрации в пределах терапевтического окна. Однако мониторинг концентрации клозапина в сыворотке крови существенно не облегчает клиническое наблюдение за больными. Это связано с тем, что индивидуальные колебания концентрации клозапина в сыворотке крови больных настолько значительны, что невозможно адекватно предсказать ответ на терапию и токсические эффекты.

При резистентных состояниях необходимо тщательно оценить явные и скрытые побочные эффекты. Может быть эффективным добавление (или отмена) противопаркинсонических или других препаратов для коррекции побочных эффектов, а также замена на другой антипсихотик. Для уменьшения дневной седации или заторможенности можно сместить суточную

дозу на ночное время. Также может потребоваться пересмотр диагноза. У некоторых пациентов с начальным диагнозом «шизофрения» более точным может оказаться диагноз «депрессия с психотическими симптомами» или «биполярное аффективное расстройство» и может быть показано добавление антидепрессанта или лития. У некоторых пациентов с шизофренией по DSM-IV, резистентной к терапии, с невыраженными аффективными симптомами или без них может оказаться эффективным добавление лития или вальпроата натрия к антипсихотику, однако это редко позволяет достичь полной ремиссии. Также могут быть полезны другие методы усиления эффекта, в том числе сочетание двух антипсихотиков (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Если при тяжелом психозе не удается достичь ремиссии либо состояние не улучшается или даже ухудшается на фоне приема антипсихотика, следует отменить все антипсихотики и убедиться, что ухудшение состояния не вызвано препаратами. Более того, при незначительном эффекте продолжение терапии антипсихотиком требует обоснования из-за риска ЭПС и метаболических побочных эффектов. К сожалению, у некоторых пациентов просто отсутствует ответ на принятую терапию психоза. В таких случаях, когда попытки лечить различными антипсихотиками, оказываются безуспешными, следует пересмотреть диагноз и исключить сопутствующую патологию, которая могла обусловить отсутствие должного эффекта от использованных препаратов, например злоупотребление психоактивными препаратами.

Поддерживающая фармакотерапия

Точных рекомендаций по длительности антипсихотической терапии после купирования первого психотического эпизода не существует. Отмена препарата через 2 дня после значительного улучшения с большей вероятностью приведет к рецидиву, тогда как постепенная отмена лечения через 3 мес. значительно лучше переносится и у многих пациентов (приблизительно у 85%) предотвращает развитие рецидива в ближайшее время. Тем не менее шизофрения – хроническое заболевание, которое протекает с обострениями и относительными ремиссиями, поэтому практически во всех случаях требуется поддерживающая фармакотерапия. В определенный момент времени желаемый эффект препарата меняется с собственно антипсихотического на профилактический. На практике большинство пациентов с шизофренией достигают стабильной ремиссии с резидуальными психотическими симптомами, которые не уменьшаются при повышении доз антипсихотиков и не обязательно усиливаются при отмене терапии. В действительности некоторые пациенты в течение небольших периодов времени чувствуют себя «лучше», более активными и энергичными без лечения. Тем не менее в отсутствие поддерживающей терапии риск рецидива значительно возрастает.

Антипсихотики эффективны в профилактике рецидивов шизофрении. К сожалению, у 25–50% пациентов рецидивы развиваются в первые 2 года, несмотря на прием антипсихотиков. В одном из крупнейших исследований

у половины пациентов с шизофрений, получавших антипсихотики, рецидивы развивались в течение 2 лет. За этот же период в группе плацебо рецидивы наблюдались в 85% случаев. В последних исследованиях оланзапина при поддерживающей терапии показано, что приблизительно у 20% пациентов развивается рецидив в течение 1 года на фоне приема препарата, тогда как на фоне плацебо этот показатель возрастает до 70% (Tran P.V. et al., 1998). В этих исследованиях частота рецидивов на фоне поддерживающей терапии оланзапином (20%) была ниже, чем при использовании галоперидола (30%) за тот же период. Очевидно, что антипсихотики эффективнее плацебо, однако у многих пациентов развивается рецидив, несмотря на адекватную терапию.

В настоящее время можно сказать, что препаратами выбора для поддерживающей терапии при шизофрении являются АВП. Это связано с низким риском поздней дискинезии, улучшением когнитивных функций и, возможно, большей эффективностью в коррекции негативных симптомов при использовании АВП. Тем не менее основной недостаток АВП при поддерживающей терапии – более высокая вероятность значительной прибавки массы тела в сравнении с типичными антипсихотиками (Allison D.B. et al., 1999). Среди АВП прибавка массы тела особенно выражена при терапии клозапином или оланзапином, тогда как рисперидон, зипрасидон и арипипразол реже вызывают увеличение массы тела, хотя рисперидон в некоторой степени обладает этим побочным эффектом. Кроме того, некоторые пациенты лучше реагируют на блокаторы дофаминовых рецепторов первого поколения, чем на препараты второго поколения. В этом случае показаны минимальные эффективные дозы препаратов первого поколения.

Примерно у одной пятой пациентов в стабилизированном состоянии на фоне антипсихотической терапии после постепенной отмены препарата появляются психотические симптомы, что доказывает необходимость непрерывного медикаментозного лечения. При первом эпизоде с полной ремиссией длительная терапия антипсихотиками не показана, однако целесообразно медленно снижать дозы препарата, с помощью которого удалось достичь ремиссии. Снижение дозы следует продолжать не менее 3 мес. после выписки из стационара или выраженного улучшения. Если в течение 6–9 мес. ожидается стрессовое событие (например, окончание школы, смена работы, развод), мы предпочитаем продолжать прием антипсихотика до разрешения стрессовой ситуации с адекватной адаптацией. Согласно последним данным, даже после первого эпизода шизофрении поддерживающая терапия может положительно влиять на течение заболевания, поэтому поддерживающую терапию следует начинать на ранних этапах заболевания, даже после единственного эпизода.

При двух и более психотических эпизодах, которые развивались после отмены антипсихотика (врачом или пациентом), показана длительная поддерживающая терапия. В настоящее время проводятся систематические крупномасштабные исследования, которые могут изменить наше мнение. По результатам исследования J.M. Kane и соавт., даже введение 2,5 мг (0,1 мл) флуфеназина деканоата 1 раз в 2 нед. (10% от дозы препарата, на фоне кото-

рой достигнуто стабильное состояние) более эффективно для профилактики рецидива, чем плацебо, хотя и менее эффективно, чем полная доза препарата (100%) (Kane J.M. et al., 1983). Исследование 10% дозы иллюстрирует современную проблему оценки риска и преимущества низких доз: пациенты, получающие 10% дозы, чувствуют себя лучше и несколько более активны, чем пациенты, получающие 100% дозы, при этом состояние пациентов, получающих 10% дозу, оценивается членами их семей как улучшающееся. Кроме того, в этих случаях реже развивается дискинезия. Однако частота рецидивов психоза выше, чем при назначении 100% дозы. «Хуже» или «лучше» эта стратегия? В некоторых исследованиях показано, что в течение первого года 20% доза (например, приблизительно 5 мг каждые 2 недели) была так же эффективна в профилактике рецидивов, как полная доза. В течение 2-го года в группе 20% дозы было больше рецидивов, чем в группе полной дозы. В настоящее время мы предпочитаем по возможности длительное время сохранять полные дозы антипсихотиков у больных шизофренией. При непереносимости стандартных доз типичных антипсихотиков следует перевести пациента на стандартные дозы АВП. В случае непереносимости стандартных доз мы предлагаем постепенное снижение дозы через 6–9 мес. до минимальной дозы, которая устраняет симптомы.

В США доступны два типичных антипсихотика в форме длительного действия: флуфеназин и галоперидол. Рисперидон – первый АВП, доступный в форме длительного действия (Риспердал Конста). Эту форму рисперидона вводят 1 раз в 2 нед., и она достаточно эффективна. У некоторых пациентов в стэнфордском исследовании рисперидона длительного действия отмечалось раздражение в участках инъекций, однако препарат очень хорошо переносился большинством пациентов в течение нескольких лет. Со времени внедрения в клиническую практику рисперидона пролонгированного действия появились и другие АВП пролонгированного действия, в том числе оланзапин (Зипрекса Репревв), палиперидон (Инвега Сустенна) и арипиразол (Абилифай Мейнтена). Все инъекционные АВП пролонгированного действия, возможно, лучше переносятся, чем депо-формы антипсихотиков первого поколения, по крайней мере, реже вызывают ЭПС. Однако дженериков этих препаратов в настоящее время нет, поэтому они стоят намного дороже, чем антипсихотики первого поколения. Например, месячная доза инъекционного препарата арипипразола пролонгированного действия стоит 1500 долларов, в то время как галоперидола деканоата – 100 долларов. Бóльшая эффективность АВП пролонгированного действия по сравнению с депо-формами антипсихотиков первого поколения не доказана. В Европе и Канаде доступны несколько других депо-форм препаратов (флуспирилен, флупентиксол, перфеназин), а также таблетки для приема внутрь (пенфлуридол), действие которых продолжается 1 нед. Депо-формы флуфеназина и галоперидола выпускаются в форме деканоата.

Поскольку основная причина неэффективности препаратов – нежелание или отказ пациентов от их приема, депо-формы антипсихотиков имеют большое преимущество, так как позволяют гарантированно вводить известное

количество препарата и медперсонал быстро узнает о пропуске очередной инъекции. Тем не менее в нескольких контролируемых исследованиях не удалось подтвердить, что депо-форма флуфеназина более эффективна, чем флуфеназин для приема внутрь, в профилактике рецидивов после купирующей терапии. На наш взгляд, столь противоречивые результаты объясняются тем, что в исследованиях со специализированными медицинскими сестрами, прекрасным социальным обеспечением, еженедельным мониторированием лечения и с пациентами, каждый из которых получает все таблетки или инъекции, обеспечивается превосходный, но нереалистичный результат лечения после выписки из стационара. В большинстве обычных программ по лечению после госпитализации с недостаточным количеством медперсонала инъекции депо-формы флуфеназина позволяют значительно легче контролировать лечение, чем таблетки. В большинстве «реалистичных» исследований показано, что депо-формы препаратов более эффективны в профилактике рецидива, особенно у пациентов с некомплаентностью в анамнезе. Нередко пациенты, которые множество раз прекращали принимать антипсихотики после выписки из стационара и категорически отказывались принимать препараты, с готовностью сотрудничают с врачами при лечении депо-форм препаратов и регулярно и своевременно посещают клинику для очередной инъекции. Причины такого улучшения комплаентности неясны. Одним из объяснений может служить то, что уже через несколько дней после отмены перорального препарата пациенты чувствуют себя «лучше», так как исчезают побочные эффекты. У некоторых пациентов даже развивается эйфория, а затем психотические симптомы. Соответственно, отмена перорального препарата может провоцировать пациента действовать так повторно, тогда как пропуск инъекции депо-формы препарата подобного эффекта не вызывает. У большинства пациентов с шизофренией следует избегать перерывов в лечении. В настоящее время рисперидон также выпускается в депо-форме.

Существуют и другие проблемы, связанные с поддерживающей терапией. Во-первых, она предотвращает рецидив только в 50–75% случаев. Во-вторых, часто трудно определить причинно-следственную связь: развился ли рецидив в результате отмены терапии, или пациент прекратил терапию из-за рецидива. В-третьих, многие пациенты с хронической шизофренией в стабильном состоянии вне стационара слишком ригидно придерживаются своей терапии и протестуют (даже с возможностью обострения) при смене привычного препарата. Некоторые из наших пациентов, длительно получавших поддерживающую терапию, принимали антипсихотики более 5 лет, и их состояние ухудшалось при снижении дозы на 40%. В другом исследовании отменяли активную терапию после 5 лет стабильного состояния вне стационара, и в 80% случаев в течение следующего года развивался рецидив. Это подтверждает, что может потребоваться длительная поддерживающая терапия низкими дозами антипсихотиков (Hogarty G.E. et al., 1995). Кроме того, более новые препараты могут быть более эффективны и реже вызывать позднюю дискинезию. В силу того что резкая отмена пероральных антипсихотиков

может вызвать рецидив, при шизофрении или шизоаффективном психозе показано более широкое применение депо-форм антипсихотиков.

Попытки отменить терапию, чтобы убедиться в ее необходимости, нецелесообразны при рекуррентной шизофрении. Тем не менее такой подход может потребоваться для обоснования поддерживающей антипсихотической терапии при умственной отсталости, психотической депрессии или других депрессивных состояниях, деменции (у пожилых) и пограничном расстройстве личности (ПРЛ), а также других расстройствах личности. Появляется все больше данных о том, что психосоциальная терапия на фоне фармакотерапии может способствовать снижению частоты рецидивов (или, скорее, отдалить сроки развития рецидива) при хронической шизофрении. Тем не менее ни один из этих видов терапии не может существенно скорректировать дефицит межличностных взаимодействий при хронической шизофрении в отсутствие фармакотерапии. Кроме того, такая терапия в длительных исследованиях хорошо действует в первый год, но в дальнейшем ее эффективность снижается. По крайней мере отчасти эта проблема связана с тем, что пациент чувствует «улучшение» и вовлекается (или его вовлекают) в реабилитационные, социальные и трудовые программы, которые требуют усилий, превышающих истинные возможности пациента, и в конечном итоге это ведет к рецидиву (Hogarty G.E. et al., 1995).

Применение при других психических расстройствах

Биполярное аффективное расстройство

До 2000 г. практически все опубликованные крупномасштабные исследования по профилактике обострений при БАР были посвящены литию или вальпроевой кислоте. Однако из клиник, в которых наблюдаются пациенты с БАР, поступает все больше сообщений о необходимости длительной терапии антипсихотиками для обеспечения стабильной активности пациента вне стационара (Sernyak M.J., Woods W.S., 1993; White E. et al., 1993). Антипсихотики оказались препаратами с более разносторонним, быстрым и надежным действием при депрессивной фазе БАР, чем соли лития и вальпроат. При лечении АВП не требуется также лекарственный мониторинг с определением концентрации препарата в сыворотке крови, как при лечении нормотимиками (стабилизаторами настроения). Кроме того, целый ряд АВП, в частности оланзапин, арипипразол, зипрасидон, рисперидон и кветиапин, были одобрены в качестве препаратов для поддерживающей терапии и профилактики рецидива при БАР. АВП относятся к препаратам, наиболее часто применяемым для лечения БАР.

На сегодняшний день все АВП, за исключением клозапина, изучались не менее чем в двух исследованиях, подтвердивших их эффективность при острой мании. Оланзапин, кветиапин, зипрасидон, азенапин, арипипразол и рисперидон одобрены FDA для применения по этому показанию. Кроме того, АВП являются единственным классом препаратов, которые оказались эффективными при лечении депрессии у больных БАР. Оланзапин в соче-

тании с флуоксетином стал первым препаратом (комбинированные капсулы Симбиакс), одобренным для лечения депрессии в рамках БАР. Тем не менее даже монотерапия оланзапином эффективна при подобных депрессивных состояниях. Симбиакс доступен в следующих сочетаниях доз оланзапина и флуоксетина: 6 мг + 25 мг, 6 мг + 50 мг, 12 мг + 25 мг и 12 мг + 50 мг. Рекомендуемая начальная доза – 6 мг + 25 мг с последующей коррекцией по необходимости. Показана эффективность монотерапии кветиапином при депрессии в рамках БАР, в связи с чем кветиапин также был одобрен FDA для применения по этому показанию. Одобренная доза колеблется в диапазоне 300–600 мг/сут., хотя разница в эффективности между двумя предельными значениями дозы отсутствовала (Endicott J. et al., 2008; Thase M.E. et al., 2006). Луразидон был третьим препаратом, одобренным в 2013 г. для лечения депрессии у больных БАР. Одобрение луразидона при депрессии в рамках БАР было основано на результатах 2 регистрационных исследований: в одном луразидон назначали в качестве вспомогательного препарата, в другом его применяли для монотерапии большого депрессивного расстройства и БАР типа I. В обоих исследованиях 6-недельная терапия луразидоном при депрессивных симптомах оказалась более эффективной по сравнению с плацебо (Loebel A. et al., 2014a, 2014b). Дозы препарата в обоих исследованиях составили 20–120 мг/сут. В диапазоне доз 20–60 мг/сут. луразидон оказывал достаточно выраженный лечебный эффект и лучше переносился, чем в более высоких дозах.

В настоящее время АВП чаще применяются при аффективных расстройствах, чем при шизофрении. Вероятно, использование этих препаратов при различных фазах БАР будет расширяться (см. гл. 5 «Нормотимики»).

Монополярная депрессия

Получены убедительные доказательства, что при психотической депрессии комбинация перфеназина и амитриптилина более эффективна, чем монотерапия каждым из этих препаратов. Однако такой результат вполне прогнозируем: по всей видимости, любой антидепрессант в сочетании с любым антипсихотиком будут действовать эффективнее. Проведены лишь единичные исследования АВП при психотической депрессии. Из первых двух исследований эффективности комбинации флуоксетина и оланзапина по сравнению с монотерапией оланзапином и плацебо в одном показана высокая эффективность такого сочетанного применения, а в другом – эффекта не зафиксировано (Rothshild A.J. et al., 2004). Оланзапин по эффективности не отличался от плацебо. В исследовании, проведенном при финансовой поддержке Национального института психического здоровья (NIMH), комбинация препаратов отличалась от плацебо, но разница в эффекте проявлялась только через 6 нед. (Andreescu C. et al., 2007). В последовавшем вслед за этим исследовании, финансированном NIMH, B.S. Meyers и соавт. (2009) показали, что оланзапин в комбинации с сертралином был достоверно эффективнее, чем один только оланзапин. Доказательства эффективности монотерапии амоксапином

при психотической депрессии ограниченны. Электросудорожная терапия (ЭСТ), несомненно, эффективна при данном расстройстве, и, возможно, в большей степени, чем сочетание ТЦА и антипсихотиков. Дозы антипсихотиков при психотической депрессии часто достаточно высоки (например, 48–72 мг перфеназина), и неясно, насколько это оправданно. В одном из двойных слепых исследований (Shelton R.C. et al., 2001) комбинация оланзапина и флуоксетина была значительно эффективнее плацебо. По данным некоторых исследований, терапия комбинацией антипсихотиков и антидепрессантов не показала каких-либо преимуществ по сравнению с лечением только антидепрессантами (Wijkstra J. et al., 2015). Однако имеются отдельные сообщения об эффективности антипсихотиков, в том числе АВП, при проведении ими монотерапии больных с психотической депрессией (см. выше).

Назначение типичных антипсихотиков для лечения депрессии должно быть обосновано в медицинской документации. При использовании антипсихотиков в течение нескольких месяцев следует учитывать риск дискинезии и тщательно оценивать необходимость продолжения поддерживающей терапии антипсихотиками. Во многих случаях поздняя дискинезия развивается у пациентов с депрессией, принимающих типичные антипсихотики. По данным McLean Hospital, у пациентов с психотической или непсихотической депрессией дискинезия развивается в 2 раза быстрее и при дозах в 2 раза ниже, чем при шизофрении. Данные о частоте поздней дискинезии у пациентов с большим депрессивным расстройством, длительно принимающих АВП в качестве вспомогательных средств, ограничены. Однако частота поздней дискинезии по данным открытых исследований арипипразола у пациентов с депрессией составила менее 1%. Из современных типичных антипсихотиков только тиоридазин одобрен FDA для лечения депрессии, а именно умеренной или тяжелой депрессии с тревогой или ажитацией. Иногда у пациентов с такими состояниями антипсихотики оказываются эффективнее, чем стандартная терапия антидепрессантами.

С 2000 г. отмечается все более широкое применение АВП в качестве вспомогательного средства в лечении депрессии. На сегодняшний день в целом ряде исследований показана целесообразность добавления оланзапина, кветиапина и арипипразола к антидепрессантам, применяемым при лечении депрессии (Berman R.M. et al., 2009; Garakani A. et al., 2008; Marcus R.N. et al., 2008; Thase M.E. et al., 2006). Арипипразол в дозах 2–15 мг/сут. был одобрен в качестве вспомогательного препарата для лечения депрессии в 2007 г., а оланзапин в комбинации с флуоксетином был одобрен для лечения резистентной формы депрессии в 2009 г. Кветиапин также официально разрешен в качестве вспомогательного препарата для лечения большого депрессивного расстройства в конце 2009 г. Дозы кветиапина, назначаемые больным депрессией, колеблются в пределах 150–300 мг/сут. В настоящее время данных об АВП как эффективных средствах при лечении большого депрессивного расстройства накоплено больше, чем по другим препаратам, применяемым для лечения депрессии. Так, исследований, посвященных применению солей лития для усиления действия антидепрессантов, стало больше, но общее

количество больных, охваченных в этих исследованиях, в несколько раз меньше количества больных, на которых проводилось исследование новых антипсихотиков. Преимуществами АВП перед некоторыми традиционными потенцирующими препаратами, такими как соли лития, являются бóльшая безопасность (особенно при передозировке) и менее выраженное действие на картину крови, допускающее менее строгий мониторинг.

Учитывая отсутствие к настоящему времени рандомизированных исследований сравнительной эффективности АВП и других распространенных потенцирующих препаратов, таких как соли лития, тиреоидные гормоны, бупропион и психостимуляторы, трудно судить об эффективности различных схем лечения с применением потенцирующих препаратов. Тем не менее в исследованиях антипсихотиков с большим постоянством проявлялся потенцирующий эффект. Предстоит еще ответить на много вопросов, связанных с вспомогательной терапией большого депрессивного расстройства АВП. Например, не ясно, какова оптимальная длительность лечения антипсихотиками или насколько безопасна длительная терапия больных депрессией этими препаратами.

У арипипразола, по-видимому, имеются определенные преимущества, по крайней мере метаболического характера, перед другими АВП при длительном лечении больных депрессией. Пока нет основополагающих данных, подтверждающих целесообразность применения, помимо арипипразола, кветиапина и оланзапина, других АВП в качестве вспомогательных препаратов при лечении пациентов с депрессией. Пока только монотерапия кветиапином XR оказалась эффективной при лечении большого депрессивного расстройства. Результаты 4 рандомизированных контролируемых исследований, охвативших около 2000 пациентов, позволяют считать, что монотерапия кветиапином в дозах 150–300 мг/сут. при депрессии эффективна. Возможно, имеется отдельная группа пациентов, для которых монотерапия кветиапином является оптимальной. Монотерапия кветиапином, скорее всего, показана пациентам, у которых депрессия является частью клинических проявлений БАР. Кроме того, у больных депрессией, у которых имеются выраженная тревога, возбуждение и расстройство сна, прием на ночь одного только кветиапина может оказаться весьма эффективным. Кветиапин вряд ли когда-либо станет препаратом выбора при лечении депрессии, учитывая его особенность вызывать увеличение массы тела и влияние на метаболизм, но он вполне может применяться в качестве препарата второй линии и эффективен для вспомогательной терапии (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Тревожные расстройства

Другим показанием к назначению АВП является ГТР. Кветиапин проходил контролируемые клинические испытания на больных с ГТР; результаты их были опубликованы в 2009 г. Консультативным советом FDA. К настоящему моменту проведены 4 исследования, выявившие превосходство кветиапина при сравнении с плацебо и препаратами, одобренными для лечения

ГТР, в частности пароксетином и эсциталопрамом. В исследованиях назначались дозы 50, 150 и 300 мг/сут. в течение 8-недельного периода лечения. Консультативный совет FDA признает данные об эффективности кветиапина в лечении ГТР, но не одобрил его применение при этом заболевании, так как препарат недостаточно безопасен. В то время как при более серьезной патологии (например, БАР или шизофрении) метаболические нарушения могут быть приемлемы, Консультативный совет считает их недопустимыми при ГТР. Одним из преимуществ кветиапина перед традиционными препаратами, применяемыми для лечения ГТР, например антидепрессантами, является быстрое наступление эффекта. Достоинством кветиапина и других АВП является быстрое устранение ими некоторых симптомов, таких как расстройство сна и возбуждение. Кветиапин является альтернативой бензодиазепинам и не вызывает привыкания и пристрастия. С другой стороны, кветиапин вызывает более выраженное увеличение массы тела, ЭПС и метаболические нарушения. Как отмечалось в главе 3 («Антидепрессанты»), ТЦА, СИОЗС и венлафаксин более безопасны и, возможно, не менее эффективны, чем антипсихотики. В последних обзорных статьях показано, что антипсихотики как первого, так и второго поколения могут быть эффективны при различных тревожных состояниях (Gao K. et al., 2005). Тем не менее, принимая решение о терапии, следует взвесить ожидаемую от нее пользу и возможный риск.

Мы иногда применяли АВП для лечения панического расстройства. Имеются описания случаев успешного лечения панического расстройства оланзапином, а мы наблюдали пациентов, которые не переносили АВП или не отвечали на лечение этими препаратами или СИОЗС, но у которых оланзапин (Mandalos G.E., Szarek B.L., 1999) и кветиапин (Pitchot W., Ansseau M., 2012) вызывали клиническое улучшение. Сходным образом арипипразол назначался для потенцирования эффекта антидепрессантов у пациентов с паническим расстройством, которые не отвечали на монотерапию антидепрессантом (Hoge E.A. et al., 2008). Из всех АВП, как показывает наш опыт, кветиапин в дозе 150–300 мг/сут. обычно хорошо переносится и эффективен в качестве вспомогательного средства лечения панического расстройства, которое не поддается терапии одними только антидепрессантами.

Тревога часто сопровождает БАР. АВП помогают устранить эти сопутствующие симптомы. Например, в исследовании R.M.Hirschfeld и соавт. (2006) показано, что кветиапин в дозе 300–600 мг/сут. превосходит плацебо по эффективности редукции тревоги при депрессии в рамках БАР типа I.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Одна из клинических ситуаций, в которых антипсихотик может быть особенно эффективен при тревожных расстройствах, – это обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) у пациентов с шизотипическим расстройством личности или шизофренией. При таких случаях ОКР стандартная медикаментозная или поведенческая терапия неэффективна. Предполагается, что у некоторых

пациентов можно добиться эффекта добавлением рисперидона или другого антипсихотика первого поколения, однако этот вопрос окончательно не решен. У некоторых пациентов с шизофренией могут развиваться симптомы ОКР на фоне АВП, возможно, из-за антагонизма этих препаратов к 5-HT_2-рецепторам. Присоединение пимозида и других антипсихотиков эффективно при тиках, связанных с ОКР и синдромом Туретта. Получены доказательства того, что добавление оланзапина или рисперидона к СИОЗС иногда повышает эффективность терапии ОКР. На сегодня рисперидон наиболее подробно изучен как средство усиления эффекта ОКР, хотя показано, что оланзапин не менее эффективен в подобных ситуациях (Hollander E. et al., 2003; Koran L.M. et al., 2000; Mottard J.P., de la Sablonnière J.F., 1999).

Последнее исследование, в котором анализируется эффективность кветиапина как препарата, потенцирующего действие СИОЗС у пациентов с ОКР, является смешанным (Carey P.D. et al., 2012; Vulink N.C. et al., 2009). Палиперидон (Storch E.A. et al., 2013) и арипипразол (Sayyah M. et al., 2012) в небольших контролируемых исследованиях оказались эффективными вспомогательными препаратами у пациентов с ОКР. Вообще говоря, по-видимому, у трети пациентов, получающих СИОЗС, дополнительный прием антипсихотика вызывает более выраженный клинический эффект (Dold M. et al., 2013). По нашим наблюдениям, многие АВП в низких дозах, например арипипразол в дозе 5–10 мг/сут. или кветиапин в дозе 100–150 мг/сут., при добавлении к стандартной терапии СИОЗС эффективны у многих пациентов с ОКР и хорошо переносятся ими.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Антипсихотики давно применяются при ПТСР. По данным Управления по делам ветеранов, по меньшей мере 25% ветеранов войны приходится лечить одним или более АВП в связи с ПТСР. Пока не доказано, что антипсихотики более эффективны при некоторых ядерных симптомах ПТСР, в том числе навязчивых мыслях или возбудимости. Тем не менее антипсихотики могут быть полезными дополнительными препаратами для купирования ажитации, раздражительности, агрессии, тревоги и нарушений засыпания у некоторых пациентов. Кроме того, АВП, по-видимому, способны редуцировать симптомы повторного переживания при ПТСР. Используя снотворный и противотревожный эффект оланзапина, мы часто добавляем 5–10 мг этого препарата на ночь в дополнение к СИОЗС или нормотимикам. У бывших участников военных действий с раздражительностью и агрессией также эффективен рисперидон 1–3 мг в режиме дробного приема (Pivac N. et al., 2004; States J.H., StDennis C.D., 2003; Wang R. et. al., 2013).

Расстройства личности

Антипсихотики давно применяются при пограничном и шизотипическом расстройствах личности. Однако исследований, выполненных для обоснования

этого подхода, недостаточно, что отчасти объясняется методологическими проблемами фармакологических испытаний при расстройствах личности. Часто наблюдается коморбидность с расстройствами Оси I, что затрудняет как набор пациентов, так и интерпретацию результатов.

Шизотипическое расстройство личности может рассматриваться как один из полюсов шизофренического спектра, и у таких пациентов часто эффективны антипсихотики. Шизотипическое расстройство личности у пациентов молодого возраста нередко воспринимается как продромальный период шизофрении. В единственном контролируемом исследовании фармакотерапии шизотипического расстройства личности АВП показана эффективность рисперидона в дозе 0,5–2 мг (Koenigsberg H.W. et al., 2003). В более ранних исследованиях типичных антипсихотиков также показана эффективность их применения.

До последних 10 лет в большинстве работ по лечению ПРЛ применялись типичные антипсихотики. В нескольких открытых и контролируемых исследованиях показано, что галоперидол может редуцировать импульсивную агрессию, которая возможна при ПРЛ. Тем не менее типичные антипсихотики не оказывают значительного влияния на дисфорию и аффективную нестабильность, которые часто наблюдаются при этом расстройстве личности. Длительное лечение галоперидолом обычно плохо переносится, часто прерывается и обнаруживает лишь умеренную эффективность (Cornelius J.R. et al., 1993).

В последние годы стали более основательно изучать применение АВП при ПРЛ, хотя накапливается все больше данных о том, что эти препараты могут играть важную роль в некоторых случаях (Ripoll L.H., 2012). Например, оланзапин может оказывать более выраженный общий эффект при ПРЛ, чем флуоксетин (Zanarini M.C. et al., 2004). Кроме того, добавление оланзапина к диалектической поведенческой терапии (ДПТ) больных БАР, по-видимому, способствует быстрой редукции раздражительности и агрессии (Linehan M.M. et al., 2008). Однако не во всех плацебо-контролируемых исследованиях оланзапин был эффективен при БАР. Например, S.C. Schulz и соавт. (2008) в 12-недельном исследовании более 300 пациентов с пограничным расстройством личности не выявили превосходства оланзапина в эффективности перед плацебо. Однако в более крупном исследовании M.C. Zanarini и соавт. (2011) при лечении 451 пациента в течение 12 нед. пришли к выводу, что оланзапин в дозе 5–10 мг/сут. умеренно превосходит в эффективности плацебо. В сравнительно небольших исследованиях рисперидона, арипипразола, азенапина и кветиапина была выявлена эффективность этих препаратов в лечении БАР, но она в большей степени проявилась в уменьшении агрессии и импульсивности, чем других симптомов. По нашему мнению, сочетание СИОЗС и АВП часто оптимально при лечении пациентов с ПРЛ. Сочетание СИОЗС с АВП способствует редукции дисфории, нестабильности настроения и импульсивности при хорошей переносимости лечения. В отдельных случаях хорошо переносятся и эффективны комбинации пароксетина и рисперидона или флуоксетина и оланзапина. Актуальность самоидентичности при ПРЛ

определяет особую значимость проблемы прибавки массы тела при назначении оланзапина, кветиапина или клозапина. По некоторым данным, рисперидон и клозапин эффективны при самоповреждающем поведении и агрессии в рамках ПРЛ (Benedetti F. et al., 1998; Chengappa K.N. et al., 1999; Frankenburg F.R., Zanarini M.C., 1993). В исследованиях АВП показана более выраженная, однако часто не более чем умеренная эффективность этих препаратов в отношении ядерных симптомов ПРЛ. В немногочисленных двойных слепых исследованиях в целом подтверждена эффективность АВП. Например, в двойном слепом исследовании арипипразол был эффективнее плацебо в купировании тревоги, симптомов депрессии и приступов гнева при ПРЛ (Nickel M.K. et al., 2006). Сходным образом, комбинация оланзапина и ДПТ превосходила по эффективности ДПТ в сочетании с плацебо в отношении ядерных симптомов ПРЛ (Soler J. et al., 2005).

Можно обоснованно интерпретировать эти результаты как подтверждение стабилизирующего влияния антипсихотиков на раздражительность, колебания настроения и импульсивность, а также как подтверждение их способности редуцировать тревогу. Антипсихотики могут быть эффективны на ранних этапах расширенных программ для пациентов с ПРЛ, например, в сочетании с ДПТ. В настоящее время показано, что АВП более эффективны при симптомах ПРЛ, чем типичные антипсихотики. Учитывая более низкий риск отдаленных ЭПС и более широкий спектр клинической активности в отношении симптомов ПРЛ, АВП представляются более предпочтительными, чем типичные антипсихотики.

Другие состояния

Антипсихотики широко применяют для купирования возбуждения при органических расстройствах, например делирии, болезни Альцгеймера и задержке умственного развития, с вариабельным эффектом. Иногда антипсихотики приносят больше вреда, чем пользы (за счет побочных эффектов), и их применение становится сугубо эмпирическим – они становятся клинически ценными, только если помогают (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). При депрессии, тревоге, расстройствах личности и органических синдромах, при которых эффективность этих препаратов не доказана, может быть предпочтительным применение других препаратов или отказ от медикаментозной терапии. Применение антипсихотиков никогда не должно быть рутинным, а их эффекты и положительное действие у каждого пациента должны тщательно отслеживаться и регистрироваться в медицинской документации.

Со времени появления АВП значительно расширилось их применение при деменции. Четко продемонстрировать эффект АВП при лечении психоза, ассоциированного с деменцией, трудно. Поэтому, несмотря на многочисленные контролируемые исследования, ни один антипсихотический препарат не был одобрен для лечения пациентов со старческой деменцией и, по-видимому, не будет. FDA вынесло предостережение для этого класса препаратов в связи с относительно частыми случаями смерти пациентов

пожилого возраста с деменцией при лечении их антипсихотиками. При обобщении данных оказалось, что антипсихотики при сравнении их с плацебо в 1,7 раза повышали смертность больных деменцией. Причин повышенной смертности, по-видимому, несколько, включая сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения и инфекцию. Несмотря на вышесказанное, имеются некоторые заслуживающие внимания альтернативы антипсихотическим препаратам при лечении психоза или возбуждения, ассоциированных с деменцией. Бензодиазепины, оказывающие противосудорожное действие, и другие препараты имеют существенные ограничения при применении у пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией. По данным сравнительного исследования АВП у больных деменцией (CATIE AD; Sultzer D.L. et al., 2008), антипсихотики вызывали более выраженное улучшение некоторых симптомов по сравнению с плацебо, в том числе гневливости, агрессии и параноидных мыслей. В целом исследованные антипсихотики – рисперидон, оланзапин и кветиапин – несущественно отличались от плацебо по своему влиянию на функциональную активность и качество жизни пациентов. В упомянутом исследовании рисперидон и оланзапин по эффективности несколько превосходили кветиапин. Мы наблюдали, что оланзапин в дозе 2,5–7,5 мг на ночь часто купирует ажитацию и бессонницу при деменции, тогда как внутримышечные инъекции оланзапина для быстрого купирования ажитации оказались не столь эффективными, как ожидалось. Однако данные тщательно спланированных исследований ставят под сомнение эффективность АВП в купировании ажитации и расстройств поведения при деменции (Schneider L.S. et al., 2006). Учитывая предупреждение о повышении смертности на фоне терапии АВП у пожилых пациентов с деменцией, соотношение пользы и риска для этих препаратов остается неясным, поэтому решение о назначении антипсихотиков при деменции необходимо принимать индивидуально.

В некоторых исследованиях обнаружено небольшое повышение частоты цереброваскулярных расстройств (ЦВР) при деменции при терапии оланзапином или рисперидоном. В связи с этим FDA издало соответствующее распоряжение, и в действующих в настоящее время инструкциях оланзапина и рисперидона в качестве побочного эффекта указан риск ЦВР. Предполагается, что АВП могут повышать риск инсульта из-за факторов риска ЦВР, например ожирения и сахарного диабета. Тем не менее в крупномасштабных исследованиях амбулаторных больных пожилого возраста не обнаружено повышения частоты ЦВР на фоне рисперидона или оланзапина (Herrmann N. et al., 2004). Несмотря на то что повышение риска ЦВР, связанное с АВП, если и имеет место, то сравнительно невелико, у пожилых больных, как и у молодых, следует наблюдать за массой тела, уровнем глюкозы и триглицеридов.

Помимо лечения психозов и поведенческих расстройств при деменции, АВП с определенным успехом применялись и в терапии других состояний. Например, в 2006 г. рисперидон стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения аутоагрессии и приступов гнева при детском аутизме (McDougle C.J. et al., 2005). В более ранних исследованиях галоперидола

при аутизме показана умеренная эффективность этого препарат при выраженных ЭПС. Рисперидон, по-видимому, переносится лучше. Еще одно потенциальное показание для применения АВП – нервная анорексия. До сих пор нет ни одного обоснованного и эффективного метода лечения нервной анорексии. Тем не менее в ранних открытых исследованиях и отдельных клинических наблюдениях, а также как минимум в одном контролируемом исследовании отмечалось, что оланзапин и кветиапин редуцируют тревогу и обсессивные расстройства, связанные с восприятием тела и пищи, что обеспечивало коррекцию дефицита массы тела (Dennis K. et al., 2006; Mondraty N. et al., 2005; Powers P.S. et al., 2007).

Антипсихотики второго поколения (атипичные)

Клозапин

Клозапин (Клозарил) выпускается в США в течение приблизительно 20 лет и применяется при резистентной шизофрении или непереносимости побочных эффектов антипсихотиков первого поколения. Клозапин по многим признакам стал наиболее значимым открытием в лечении шизофрении со времени появления хлорпромазина. Применение клозапина связано с определенными проблемами и рисками. Кроме того, препарат эффективен не у всех пациентов и даже при явном эффекте состояние пациентов может быть далеко не оптимальным. Тем не менее до сих пор клозапин остается единственным антипсихотиком, который в контролируемых исследованиях оказался значительно эффективнее антипсихотиков первого поколения при шизофрении, резистентной к терапии. Также это единственный антипсихотик, который практически не вызывает псевдопаркинсонизма или дистоний, а также, по-видимому, поздней дискинезии.

Клозапин используется в Европе более 30 лет. Он был изъят из широкого применения после смертельных случаев агранулоцитоза, зафиксированных в Финляндии в середине 1970-х годов. В последующие несколько лет не было разработано других антипсихотиков со сходными свойствами, возможно, в связи с необычным сочетанием фармакологических эффектов клозапина: более выраженное влияние на дофаминовые рецепторы D_1, а не D_2, большее влияние на кортикальную и лимбическую дофаминергическую систему, а не на базальные ганглии и более выраженная блокада серотониновых ($5\text{-}HT_2$), гистаминовых и α-адренорецепторов, чем у любых других антипсихотиков. Согласно ранним (до 1978 г.) исследованиям, клозапин оказался эффективнее галоперидола и хлорпромазина, что позволило компании Sandoz Pharmaceuticals повторно внедрить препарат в практику на контролируемых условиях в некоторых странах Европы. В США FDA потребовало подтверждения эффективности клозапина при резистентной шизофрении. Такие доказательства были получены и опубликованы J.M. Kane с соавт. в 1988 г. В этом исследовании участвовали пациенты с хронической шизофренией, которые не обнаруживали эффекта 3 адекватных курсов антипсихотиков

и не достигали ремиссии в течение 5 лет. Приблизительно у трети пациентов положительный эффект наблюдался через 4 нед. после назначения клозапина, тогда как на фоне хлорпромазина состояние улучшилось только у 2% пациентов (Kane J.M. et al., 1988).

Клозапин отличается от антипсихотиков первого поколения тем, что вызывает умеренное уменьшение негативных симптомов (например, эмоциональную отгороженность, недостаток мотивации). Однако недавно проведенные исследования (CATIE и CUtLASS) заставили усомниться в эффективности АВП при негативных симптомах. По-прежнему продолжаются споры о том, являются ли они следствием применения антипсихотиков первого поколения или обусловлены шизофренией. Кроме того, клозапин может влиять на симптомы других дименсиональных категорий шизофрении, например суицидальное поведение. В масштабном исследовании показано, что пациенты с шизофренией или шизоаффективным психозом, которые получали клозапин (средняя доза 274 мг/сут.), реже, чем пациенты, не получавшие клозапин, предпринимали суицидальные попытки или требовали неотложной помощи в связи с угрозой самоубийства (Meltzer H.Y. et al., 2003). Риск завершенного суицида был низким и статистически не различался в двух группах. Данные о редукции суицидального поведения послужили основанием для регистрации в FDA уникального показания к применению клозапина: предупреждение повторных суицидальных попыток при шизофрении или шизоаффективном расстройстве. Несмотря на то что другие АВП (например, оланзапин) более эффективно корректируют суицидальное поведение, чем антипсихотики первого поколения (такие как галоперидол), клозапин, возможно, обладает уникальными свойствами в этом отношении. Клозапин, вероятно, в большей степени, чем все другие АВП, уменьшает импульсивную агрессию, а за счет этого свойства способен редуцировать аутоагрессию, самоповреждение и суицидальные тенденции. Несмотря на то что профиль побочных эффектов клозапина обычно не позволяет применять его в качестве препарата первого или второго ряда, мы наблюдали несколько случаев, когда клозапин был эффективен для уменьшения самоповреждающего поведения при шизофрении, БАР и даже ПРЛ.

Из-за повышенного риска тяжелого агранулоцитоза (отмечается у 1,2% пациентов, получающих препарат в США) клозапин отпускается по специальной системе: все пациенты, которым назначается клозапин, заносятся в национальный реестр (1 из 5 существующих в настоящее время), при этом врач и аптека несут ответственность за обязательное еженедельное определение количества лейкоцитов у всех пациентов в течение первых 6 месяцев лечения, в течение следующих 6 месяцев анализ крови выполняют 2 раза в месяц, а по истечении года – 1 раз в месяц. При взятии образца крови пациент может купить ограниченное количество клозапина.

В настоящее время клозапин выпускают пять фармацевтических компаний: Novartis Pharmaceuticals, Mylan Laboratories, Teva Pharmaceuticals, Caraco Pharmaceutical Laboratories и Jazz Pharmaceuticals. Каждая компания ведет свой реестр для наблюдения, оценки и сообщения пациентам количества

АВП (антагонисты дофамина и серотонина): обзор	
Эффективность	Шизофрения (все препараты одобрены FDA) Резистентная к терапии шизофрения (клозапин) Мания (одобрены FDA арипипразол, азенапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин и зипрасидон) Депрессия в рамках БАР (одобрены FDA кветиапин, луразидон и Симбиакс [оланзапин-флуоксетин]) Депрессия/тревога/ажитация (показана эффективность, однако нет одобрения FDA по этим показаниям)
Побочные эффекты	Прибавка массы тела Желудочно-кишечные расстройства Инсулинорезистентность Седация Акатизия Ортостатическая гипотензия Брадикинезия Тахикардия Головокружение ↑ уровня триглицеридов (за исключением зипрасидона) ЭПС, злокачественный нейролептический синдром (редко) Агранулоцитоз (клозапин) (редко) Судорожные расстройства (клозапин)
Безопасность при передозировке	Судорожные расстройства при передозировке клозапина. Угнетение дыхания при сочетании с другими угнетающими ЦНС препаратами. Изменения интервала Q–T. Промывание желудка и поддержание жизненных функций
Дозы и способы введения	Клозапин: 12,5–25 мг; затем повышать дозу на 25–50 мг в неделю по мере необходимости и при нормальной переносимости до 300–600 мг/сут. Рисперидон: 0,5–1 мг 2 раза в сутки до 3 мг 2 раза в сутки к концу первой недели при нормальной переносимости Оланзапин: 2,5–5 мг за 1 ч до сна; повышать на 5 мг каждую неделю до 20 мг за 1 ч до сна Кветиапин: 25 мг 2 раза в сутки; повышать общую суточную дозу на 50 мг при необходимости и при нормальной переносимости до 300–600 мг/сут. Зипрасидон: 20 мг 1 или 2 раза в сутки; повышать на 20–40 мг в неделю до максимальной дозы 80 мг 2 раза в сутки Арипипразол: 15 мг/сут.; повышать до 30 мг/сут. через неделю Луразидон: 20–40 мг/сут.; дозу повышают на 20–40 мг/сут. до 120–160 мг/сут. Азенапин: 5–10 мг 2 раза в сутки сублингвально, затем дозу повышают на 5 мг/сут. до максимальной дозы 10 мг 2 раза в сутки Илоперидон: 1 мг внутрь 2 раза в сутки в 1-й день; 2 мг 2 раза в сутки во 2-й день; затем дозу повышают на 2 мг/сут., доводя до целевой дозы 6–12 мг/сут.
	Для полного развития эффекта требуется от 4 нед. до 6 мес.

АВП (антагонисты дофамина и серотонина): обзор (*окончание*)	
Отмена	Легкие холинергические симптомы отмены, более быстрое развитие рецидива Отменять так же медленно, как повышалась стартовая доза
Лекарственные взаимодействия	Флувоксамин (ингибитор 1А2): ↑ концентрации АВП Этиловый спирт: ↑ седации и ортостатическая гипотензия Антигипертензивные препараты: возможно ↑ ортостатической гипотензии Карбамазепин: ↓ концентрации оланзапина в сыворотке; ↓ концентрации клозапина; ↑ нежелательных гематологических явлений на фоне клозапина Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седации Ципрофлоксацин (Ципро) (мощный ингибитор 1А2): ↑ концентрации АВП

лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Все реестры обязаны выполнять проверку повторных назначений в Главном национальном архиве повторных назначений (National Non-Rechallenge Masterfile), который поддерживается компанией Novartis и в котором содержится информация обо всех пациентах, которым назначается клозапин (впервые или повторно). Этот архив – национальная база данных, предназначенная для регистрации пациентов, у которых общее количество лейкоцитов или абсолютное количество нейтрофилов ниже нормы, что требует отмены терапии и исключает повторные назначения. Существует 6 реестров клозапина: Национальный реестр клозарила (Clozaril National Registry; Novartis Pharmaceutical Corporation; 1-800-448-5938: www.clozarilcare.com); Реестр клозапина (Clozapine Registry; Teva; 1-800-507-8334; www.clozapineregistry.com; Реестр клозапина ODT (Clozapine ODT Registry; Teva Pharmaceuticals; 1-877-329-2256; www.clozapineodtregistry.com); Система доступа к назначению клозапина (Clozapine Prescription Access System – CPAS; Mylan; 1-800-843-9915; www.mylanclozapine.com); Система распределения клозапина Caraco (Caraco Clozapine Distribution System – CCDS, Caraco; 1-888-835-2237; www.caracoclozapine.com) и Реестр пациентов, принимающих ФазаКло (FazaClo Patient Registry; Jazz Pharmaceuticals; 1-877-329-2256; www.fazacloregistry.com).

Эта система лабораторного мониторинга повышает стоимость назначения клозапина, однако с выпуском дженерика цена препарата значительно снизилась. Развитие агранулоцитоза непредсказуемо: у некоторых пациентов общее количество лейкоцитов снижается медленно и постепенно, тогда как у других – резко, что приводит к агранулоцитозу. В таких случаях необходимо быстро выявить изменения в составе крови и начать лечение, чтобы избежать смертельных исходов, которые наблюдались в Европе до выявления этого побочного эффекта. В США зафиксировано несколько смертельных случаев даже при еженедельном мониторинге. Агранулоцитоз, развивающийся на фоне приема клозапина, считается аутоиммунной реакцией, а не прямым

токсическим влиянием препарата на костный мозг. Этот побочный эффект не зависит от дозы. В большинстве наблюдений агранулоцитоз развивался в течение 2–4-го месяца лечения, однако в редких случаях – через 18 мес. Однажды развившийся агранулоцитоз в последующем быстро возобновляется при повторном назначении препарата.

Дженерик клозапина выпускается в таблетках по 12,5; 25; 50; 100 и 200 мг, а также быстрорастворимых таблетках по 12,5; 25 и 100 мг и в виде суспензии для приема внутрь, в 1 мл которой содержится 50 мг препарата. Начальная доза составляет 25 мг на ночь. Производитель рекомендует двукратный суточный прием, однако многие пациенты предпочитают принимать всю суточную дозу на ночь. Дозу следует повышать медленно и осторожно с 25 до 200 мг/сут. в течение первых 2–3 недель, затем несколько недель сохранять эту дозу и повышать далее при хорошей переносимости. У большинства пациентов клинический эффект развивается на дозах 300–500 мг/сут. При отсутствии отчетливого эффекта возможно постепенное повышение дозы до 900 мг/сут. Однако, в связи с достаточно частым развитием генерализованных судорожных припадков на фоне клозапина (приблизительно у 15% пациентов) в дозах свыше 550 мг/сут., при использовании таких количеств препарата, возможно, следует назначать противосудорожные средства. В McLean Hospital для этих целей применяли фенитоин или вальпроат натрия в стандартных противосудорожных дозах.

Седация – один из основных побочных эффектов, ограничивающих повышение дозы. У многих пациентов развивается толерантность к этому эффекту, однако это происходит не всегда. На ранних этапах терапии клозапином возможны сердечно-сосудистые побочные эффекты – выраженная ортостатическая гипотензия и тахикардия (до 130–140 уд./мин). Эти явления диктуют необходимость очень медленного повышения дозы и, в отдельных случаях, назначения препаратов с противоположным действием, например модафинила. Иногда на ранних этапах лечения развиваются желудочно-кишечные расстройства и гриппоподобный синдром, в связи с чем пациенты отказываются возобновлять прием препарата. На ранних этапах терапии возможна вызванная препаратом лихорадка до 38°С, однако это состояние обратимо и не представляет опасности. Следует выполнить общий анализ крови, однако, по нашему опыту лечения более чем 300 пациентов, показатели могут быть нормальными или повышенными. Часто наблюдается слюнотечение ночью, из-за чего подушка бывает мокрой. Для устранения этого побочного эффекта применяют клонидин. Иногда наблюдается энурез.

Несмотря на то что производитель настоятельно рекомендует отменить все антипсихотики перед назначением клозапина, в большинстве случаев острых психозов это трудно выполнить. Мы практически всегда добавляем низкие дозы клозапина к текущей антипсихотической терапии, затем снижаем дозы предыдущего антипсихотика с повышением дозы клозапина до 200 мг/сут. Мы без нежелательных явлений сочетали клозапин с бензодиазепинами, ламотриджином, литием, вальпроевой кислотой, ТЦА, тразодоном, а также другими АВП, например арипипразолом, высокопо-

тенциальными препаратами первого поколения (типичными нейролептиками), флуоксетином и даже ЭСТ. Поскольку приблизительно 40–70% пациентов с резистентной шизофренией также резистентны к клозапину, часто требуются стратегии усиления эффекта. В настоящее время считается, что в некоторых случаях резистентной шизофрении возможно усиление эффекта клозапина такими препаратами, как ламотриджин, амисульприд и этилэйкозапентаеновая кислота (Kontaxakis V.P. et al., 2005; Mouaffak F. et al., 2006). У некоторых пациентов, принимающих СИОЗС и клозапин, может повышаться концентрация клозапина с развитием седации. При таком сочетании мы рекомендуем периодически определять концентрацию клозапина в крови. Сочетание с флувоксамином может иметь особенно тяжелые последствия, поскольку флувоксамин является наиболее мощным ингибитором фермента 1A2 цитохрома P450. Мы наблюдали несколько случаев злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), связанного с применением клозапина, особенно в сочетании с литием. Как отмечалось ранее, иногда предполагается, что литий провоцирует развитие ЗНС. Возникающий на фоне терапии клозапином ЗНС по своим проявлениям протекает мягче, чем ЗНС, вызываемый антипсихотиками первого поколения, – без ригидности, лихорадки и столь значительного повышения уровня креатинфосфокиназы, которые наблюдаются при ЗНС на фоне лечения антипсихотиками первого поколения. Клиническая картина ЗНС при использовании клозапина может включать делирий, вегетативную нестабильность и более мягкие по сравнению с типичными антипсихотиками ЭПС (Hasan S., Buckley P., 1998; Karagianis J.L. et al., 1999). Не следует сочетать клозапин с препаратами, индуцирующими агранулоцитоз, например, карбамазепином.

Динамика улучшения состояния на фоне клозапина непредсказуема. Психотические симптомы могут значительно редуцироваться уже на первой неделе лечения либо спустя 3–6 мес. или даже позднее. Некоторые пациенты (по нашему опыту, как минимум треть) обнаруживают значительное улучшение, однако сохраняются резидуальные психотические симптомы. При шизоаффективном психозе наступает более полная ремиссия, чем при шизофрении, но нередко еще до лечения клозапином. Клозапин также обычно эффективен при резистентной мании, как с психотическими симптомами, так и без них. У пациентов, которые принимают клозапин в течение 1 года или более, возможно постепенное непрерывное улучшение. Даже при минимальном улучшении у пациентов с психозом может редуцироваться импульсивная агрессия, склонность к насилию или сопротивлению, и может наступить значительное облегчение вследствие купирования субъективно тягостной акатизии, паркинсонизма и акинезии. В McLean Hospital многие пациенты в подобных случаях продолжают получать клозапин, поскольку он облегчает симптомы и лечение, несмотря на то что психотические симптомы в значительной степени сохраняются.

На фоне приема клозапина поздняя дискинезия может оставаться неизменной, однако иногда со временем уменьшается практически до полной редукции. В некоторых случаях дискинезия исчезает быстро, в других – крайне

медленно. Неясно, подавляет ли клозапин дискинезию, или она редуцируется спонтанно после отмены вызвавших ее антипсихотиков.

Отдаленные побочные эффекты поддерживающей терапии клозапином неизвестны, однако в США множество пациентов принимали препарат непрерывно в течение более чем 20 лет без побочных эффектов (в том числе поздней дискинезии). При длительном лечении клозапином у большинства пациентов повышалась масса тела, хотя в отдельных случаях наблюдалось ее уменьшение. Мнения о способности клозапина вызывать сахарный диабет или кетоацидоз противоречивы. На консенсусной конференции по связи антипсихотиков с ожирением и сахарным диабетом был сформулирован вывод о том, что клозапин повышает риск сахарного диабета (American Diabetes Assotiation et al., 2004). Однако это утверждение не получило всеобщего признания.

Считается, что все АВП, особенно клозапин, оланзапин и кветиапин, повышают риск гипергликемии и сахарного диабета, о чем предупреждается в действующих в настоящее время инструкциях ко всем АВП. Арипипразол и зипрасидон связаны с наименьшим риском таких осложнений. Рисперидон занимает промежуточное место между оланзапином и зипрасидоном. Сообщается о ряде случаев диабетического кетоацидоза на фоне клозапина и других атипичных антипсихотиков. Тем не менее степень риска сахарного диабета, связанная с АВП, остается спорной. Собственно шизофрения также связана с повышением риска сахарного диабета, как и типичные антипсихотики. Независимо от степени опасности, не вызывает сомнения, что некоторые АВП связаны со значительным повышением массы тела и риском ожирения. В свою очередь, ожирение считается несомненным фактором риска инсулинорезистентности, гипергликемии и сахарного диабета 2-го типа. Тем не менее известны случаи развития сахарного диабета на фоне АВП, которые не вызывали увеличения массы тела, и мы сообщали о том, что инсулинорезистентность, которая развивается при приеме атипичных антипсихотиков, не зависит от массы тела (Meltzer H.Y. et al., 2005; Reaven G.M. et al., 2009). Метаболический синдром характеризуется абдоминальным ожирением, повышенным артериальным давлением и высоким уровнем триглицеридов. Этот синдром не приводит к сахарному диабету, однако повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Острый диабетический кетоацидоз, по-видимому, не связан с отдаленным повышением массы тела и инсулинорезистентностью, а скорее является идиосинкразической реакцией.

Так же, как мы ранее учили молодых врачей следить за появлением ЭПС и поздней дискинезии у пациентов, получающих типичные антипсихотики, сейчас мы учим психиатров наблюдать за развитием метаболического синдрома у пациентов, получающих АВП. Мы согласны с рекомендациями Американской психиатрической ассоциации/Американской диабетической ассоциации (табл. 4–3) по скринингу пациентов. Сантиметровая лента и тонометр – полезные инструменты для кабинета психиатра. С наибольшей вероятностью метаболический синдром или сахарный диабет развивают-

Таблица 4–3. Рекомендации APA/ADA по скринингу у пациентов, принимающих АВП

Скрининг проводят до начала терапии
Личный и семейный анамнез: ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и заболевания сердца
Рост и масса тела (ИМТ >25)
Окружность талии (>102 см у мужчин; >88 см у женщин)
Артериальное давление (>130/85 мм рт.ст.)
Уровень глюкозы в крови натощак (>6,1 ммоль/л)
Уровень холестерина натощак (ЛПВП <40 мг%; общий >200 мг%)
Уровень триглицеридов натощак (>175 мг%)

Примечание. В скобках указаны показатели, отклоняющиеся от нормы. ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация; APA (American Psychiatric Association) – Американская психиатрическая ассоциация; ИМТ – индекс массы тела.

ся у тех пациентов, у которых риск их манифестации был повышенным до фармакотерапии. Таким образом, крайне важно обращать особое внимание на пациентов с исходным ожирением, дислипидемией и сахарным диабетом в личном или семейном анамнезе. Если масса тела пациента повышается более чем на 5% или индекс массы тела (ИМТ) превышает 30, следует определять уровень глюкозы и липидный профиль ежемесячно, пока не будет очевидно, что состояние стабильно. Определение уровня глюкозы в капиллярной крови из пальца, возможно, более информативно, чем анализ на гемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}), если пациент не страдает сахарным диабетом. HbA_{1c} – слишком общий и размытый во времени показатель, чтобы быть адекватным для ежедневного контроля изменений в состоянии пациента. Для этих целей наиболее оптимальным представляется анализ уровня глюкозы натощак или в капиллярной крови. Тем не менее следует учитывать, что при развитии инсулинорезистентности уровень глюкозы натощак часто остается неизменным. Резистентность лучше определять на основании повышения уровней триглицеридов или снижения уровня липопротеинов высокой плотности. Помимо скрининга глюкозы и липидного профиля, мы наблюдаем за массой тела и артериальным давлением, а также выявляем симптомы сахарного диабета (полидипсию, полиурию, гиперфагию) через каждые несколько месяцев и повторяем скрининговые исследования через 3 мес. после начала терапии, а затем ежегодно или по показаниям.

Основная проблема при мониторинге состояния на фоне длительной терапии клозапином – необходимость внимательно отслеживать снижение уровня лейкоцитов. По нашему опыту, определенное количество пациентов будет тревожить врача регулярным (иногда в течение нескольких недель) снижением уровня лейкоцитов до $3{,}0–4{,}2 \cdot 10^9$/л. У других будет наблюдаться резкое снижение, например с 8,0 до $5{,}0 \cdot 10^9$/л в течение недели. Если наблюдается положительный эффект лечения или пациент еще не принимает клозапин достаточно долго, чтобы можно было судить о его эффективности, мы проводим общий анализ крови 2 раза в неделю, пока количество

лейкоцитов не повысится. Полезно несколько раз в неделю определять количество лейкоцитов до назначения клозапина, чтобы выявить пациентов со склонностью к колебаниям этого показателя независимо от клозапина. Снижение количества лейкоцитов у таких пациентов вызывает меньше опасений у врача. Если развивается выраженный агранулоцитоз или общее количество лейкоцитов ниже $3{,}0 \cdot 10^9$/л, либо количество нейтрофилов в крови менее $2{,}0 \cdot 10^9$/л, препарат необходимо отменить. Рекомендации по мониторингу во время терапии клозапином приведены в таблице 4–4.

При оценке состояния пациентов, которые прекратили прием клозапина из-за лейкопении, следует уточнить ее причину. Иногда врачи отменяют клозапин из-за транзиторного снижения количества лейкоцитов (ниже 4,0, но не ниже $3{,}0 \cdot 10^9$/л) без развития агранулоцитоза. Такие пациенты часто обнаруживают терапевтический эффект на повторном курсе клозапина также без развития агранулоцитоза. В сложных случаях может потребоваться консультация гематолога перед повторным назначением клозапина. По нашему мнению, клозапин показан всем пациентам, нуждающимся в антипсихотиках, которые резистентны к нескольким другим препаратам; при поздней дискинезии, а также при тяжелых неустранимых ЭПС, особенно акатизии.

Суммарная стоимость еженедельного определения количества лейкоцитов и покупки препарата относительно высока. Тем не менее большинство страховых компаний могут оплатить эти расходы. Была предпринята оценка соотношения затрат и эффекта в государственных и частных учреждениях, результаты которой подтвердили целесообразность применения клозапина. Например, в рамках Medicare, часть D, клозапин оплачивается в большинстве планов по назначению препаратов (Prescription Drug Plans) по ступенчатой системе в зависимости от плана. Поскольку в настоящее время клозапин доступен в виде дженерика, психиатрические программы здравоохранения практически во всех странах покупают эти препараты, за счет чего значительно экономят в сравнении с покупкой оригинального клозапина.

Рисперидон

Рисперидон (Торендо) был вторым АВП после клозапина, нашедшим широкое применение в США. Рисперидон в большей степени блокирует D_2-, а не D_1-рецепторы, а также действует как антагонист 5-HT_2- и, возможно, 5-HT_1-рецепторов. В нескольких мультицентровых двойных слепых исследованиях получены убедительные данные по эффективности рисперидона при шизофрении с необычным соотношением дозы и эффективности: доза 6 мг/сут. более эффективна и вызывает меньше побочных эффектов, чем более высокие дозы, тогда как доза 2 мг/сут. неэффективна. В дозе 6 мг/сут. (по 3 мг 2 раза в день) рисперидон не уступает по эффективности галоперидолу в дозе 20 мг. Однако результаты оценки побочных эффектов в двойных слепых исследованиях оказались противоречивыми. Несмотря на то что рисперидон был сопоставим с плацебо по показателям ЭПС, в обеих

Таблица 4–4. *Рекомендации по мониторингу во время терапии клозапином*

Данные	Необходимые действия	Результаты	Дальнейшие действия
КЛ 3000–3500[a] либо значительно уменьшилось[b], либо появились незрелые формы лейкоцитов	Повторить анализ (КЛ с лейкоцитарной формулой); рекомендовать пациенту немедленно обратиться за помощью при появлении лихорадки, боли в горле или других признаках инфекции	Если повторно определено КЛ 3000–3500, АКН[c] >1500 и отсутствуют незрелые формы, продолжить терапию клозапином	2 раза в неделю определять КЛ и их формулу, пока КЛ не станет >3500 при нормальной формуле
КЛ 2000–3000 или АКН 1000–1500	Прервать терапию клозапином и сделать регистрационную запись. Ежедневно проводить анализ КЛ с формулой пока КЛ не составит ≥3000, а АКН ≥1500	КЛ ≥3000 и АКН ≥1500 без признаков инфекции	Можно повторно назначить клозапин при анализе КЛ 2 раза в неделю до КЛ ≥3500, затем проводить анализ КЛ еженедельно в течение 6 мес.
КЛ <2000 или АКН <1000 АКН <500 (агранулоцитоз) с признаками инфекции (лихорадка, слабость, сонливость, утомляемость); состояние требует неотложной медицинской помощи	Немедленно и окончательно отменить клозапин Тщательно следить за состоянием на предмет лихорадки и других признаков инфекции. Проводить общий анализ крови ежедневно (КЛ с лейкоцитарной формулой) до нормализации показателей (КЛ ≥3500, АКН ≥1500)	Если КЛ >3500, в течение месяца еженедельно проводят общий анализ крови (КЛ с лейкоцитарной формулой)	Консультация гематолога о тактике лечения. Фармаколог заверяет регистрационную запись об отмене и назначает ряд общих анализов крови

Таблица 4–4 (*окончание*)

Частота мониторинга	
Начало терапии	Еженедельно в течение 6 мес.
6–12 мес. терапии при КЛ ≥3500 и АКН ≥2000	Каждые 2 недели в течение 6 мес.
12 месяцев продолжения терапии при нормальном КЛ и АКН	С этого времени каждые 4 недели
Отмена терапии	Каждую неделю в течение минимум 4 нед. после отмены терапии или до того, как КЛ и АКН составят 3500 и 2000 соответственно или выше

Примечание. КЛ – количество лейкоцитов; АКН – абсолютное количество нейтрофилов.

[a] КЛ и АКН приведены на 1 мм^3.

[b] «Значительно уменьшилось» означает резкое или постепенное снижение количества лейкоцитов на 3000 и более или АКН на 1500 и более в течение 3 нед.

[c] АКН (в 1 мм^3) = КЛ (в 1 мм^3) · количество нейтрофилов (%). Например: если КЛ = 7500/мм^3, а нейтрофилов 35%, АКН = 7500 · 0,35 = 2625/мм^3.

Цит. по: Wyatt RD, Chew RH: *Wyatt's Practical Psychiatric Practice: Forms and Protocols for Clinicians*, 3[rd] Edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005, p. 40. Copyright 2005, American Psychiatric Publishing Inc.; с изменениями; с разрешения.

группах зафиксировано больше ЭПС, чем можно было ожидать. В более тщательном исследовании рисперидон в дозах 3–6 мг сравнивали с галоперидолом в дозах 3,5–7,0 мг, поскольку в этих дозах оба препарата блокируют 60–80% D_2-рецепторов. В этом исследовании не удалось подтвердить более благоприятный профиль ЭПС для рисперидона относительно галоперидола.

Рисперидон показан при шизофрении, шизоаффективном расстройстве, острой мании и смешанных аффективных состояниях (Hirschfeld R.M. et al., 2004). Также рисперидон одобрен как для монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата при острой мании, а также для купирования раздражительности и смешанных аффективных состояний при аутизме. До настоящего времени не определена эффективность рисперидона в поддерживающей терапии при депрессиях в рамках БАР. Как сообщалось ранее в этой главе, также показана эффективность рисперидона в качестве средства усиления эффекта терапии при рекуррентной депрессии.

В относительно кратковременных двойных слепых исследованиях с участием здоровых субъектов, получавших только рисперидон, не обнаружено побочных эффектов при повышении дозы с 1 мг 2 раза в день до 2 мг 2 раза в день и 3 мг 2 раза в день. В клинической практике может потребоваться более медленное повышение дозы. В McLean Hospital рисперидон считается оптимальным препаратом первого выбора при психозе, если не развивается тяжелых побочных эффектов: ЭПС, ортостатической гипотензии, ажитации, избыточной седации и т.д. У некоторых пациентов наиболее тяжелый побочный эффект – ортостатическая гипотензия, которая иногда сопровождается обмороками и падениями. По нашему опыту, на фоне терапии рисперидоном дистония наблюдается реже в сравнении с антипсихотиками первого поколения. Тем не менее на фоне лечения рисперидоном часто наблюдается брадикинезия и акатизия. Некоторые из этих побочных эффектов можно предотвратить, если медленнее повышать дозу или более внимательно следить за лекарственными взаимодействиями, особенно с СИОЗС. По нашим наблюдениям, при сочетанном применении рисперидона и СИОЗС возможно усиление ортостатической гипотензии. Рисперидон чаще повышает уровень пролактина, чем оланзапин. В целом первоначальный энтузиазм, связанный с применением рисперидона в McLean Hospital, несколько утих после выхода в свет последнего издания данного руководства, однако препарат широко применяется по всей стране.

Кроме того, доля резистентных к типичным антипсихотикам пациентов, обнаруживших выраженное улучшение при терапии рисперидоном, гораздо меньше, чем при назначении клозапина в этой группе пациентов. В более ранних изданиях мы писали, что еще не научились наилучшим образом применять рисперидон. Во всех случаях целесообразно начинать терапию с низких доз и медленно их повышать, однако соблюдать особенную осторожность при ведении пожилых больных или больных, получающих несколько препаратов. У пожилых больных рисперидон следует назначать в стартовой дозе 0,5 мг 1 или 2 раза в день, затем медленно повышать дозу до 1–2 мг/сут., сохраняя ее в течение первых 2 недель, чтобы уменьшить побочные эффекты.

Клозапин всегда считался более эффективным, чем типичные антипсихотики. Рисперидон больше напоминает улучшенный галоперидол: он так же эффективен, как галоперидол, вызывает такие же побочные эффекты, но менее выраженные, если сохранять низкую дозу. По нашему впечатлению, врачи, которые пытаются перевести пациента с клозапина на рисперидон, часто разочарованы результатом. При этом по крайней мере в одном исследовании показано, что в течение 1 года рисперидон был так же эффективен, как клозапин, но значительно лучше переносился пациентами (Azorin J.M. et al., 2001).

В недавних исследованиях не обнаружено доказательств значимого превосходства рисперидона или других АВП над антипсихотиками первого поколения. Например, в исследовании CATIE (Lieberman J.A. et al., 2005; Stroup T.S. et al., 2006) рисперидон так же хорошо переносился и был так же эффективен, как перфеназин. Тем не менее это исследование критиковали за то, что применялись излишне низкие дозы рисперидона и других препаратов. Например, в исследовании CATIE многие пациенты получали дозы рисперидона <3 мг/сут., что часто считается очень низкой дозой этого препарата. Диапазон доз отчасти определялся производителем.

Достоинства рисперидона нивелируются при повышении дозы, поскольку состояние пациента не улучшается настолько быстро, чтобы удовлетворять требованиям системы здравоохранения или администрации больницы. При лечении аффективных психозов рисперидон может быть более эффективен в случаях депрессии и с большей вероятностью провоцировать мании, тогда как клозапин более эффективен при маниакальных состояниях, но может быть эффективен и при депрессиях.

При адекватном применении в длительной терапии рисперидон может оказаться идеальным антипсихотиком первого выбора, который редуцирует как негативные, так и позитивные симптомы и реже вызывает позднюю дискинезию и ЗНС. Тем не менее в сравнении с другими АВП рисперидон вызывает больше ЭПС, особенно в дозах свыше 6 мг/сут. Суммарный риск поздней дискинезии на фоне рисперидона при лечении пациентов в течение 1 года составляет приблизительно 0,5–1% в молодом возрасте и, возможно, достигает 2,6% в пожилом возрасте. Для поддерживающей терапии выпускается депо-форма длительного действия – Риспердал Конста. Стандартная доза препарата – 25–50 мг 1 раз в 2 нед.

Обычно при терапии рисперидоном масса тела повышается значительно в меньшей степени, чем на фоне клозапина, оланзапина или кветиапина. По нашему мнению, по степени увеличения массы тела рисперидон сопоставим с арипипразолом или зипрасидоном. Сообщается о случаях диабетического кетоацидоза на фоне терапии рисперидоном. Назначая рисперидон, мы используем те же методы скрининга, что и для других АВП.

Некоторые выводы о применении рисперидона:

1. При переводе с типичного антипсихотика (или клозапина) нецелесообразно отменять предыдущий антипсихотик, ждать 2 нед., а затем назначать рисперидон. Лучше медленно увеличивать дозу рисперидона

и одновременно медленно уменьшать дозу предыдущего антипсихотика, что снижает вероятность рецидива.

2. С определенным успехом можно назначать рисперидон дополнительно к клозапину, особенно при недостаточном эффекте и/или избыточной седации при монотерапии клозапином.
3. Дозы рисперидона 6 мг/сут. и ниже связаны с меньшей частотой ЭПС, чем более высокие дозы.

Палиперидон

В 2006 г. в США для лечения острого шизофренического психоза и для поддерживающей терапии больных шизофренией был одобрен 9-гидроксирисперидон (палиперидон; Инвега), активный метаболит рисперидона. Подобно рисперидону, палиперидон является антагонистом D_2/5-HT_2-рецепторов и в какой-то степени – антагонистом α_1- и α_2-адренергических рецепторов и H_1-рецепторов гистамина. Палиперидон, после того как его начали применять для лечения острой мании, был изъят из оборота из-за отсутствия достаточных данных о его эффективности. В 2014 г. палиперидон получил одобрение для монотерапии, а также применения в дополнение к нормотимикам или антидепрессантам и для лечения шизофрении. Палиперидон явился первым препаратом, который был одобрен для лечения шизоаффективного расстройства. По данным 6-недельного рандомизированного контролируемого испытания, в котором участвовали 300 пациентов (Kane J. et al., 2007), у получавших палиперидон ER в дозе 12 мг/сут. в качестве вспомогательного препарата отмечен значительно более благоприятный исход в первичной конечной точке исследования (оценка проводилась по шкале позитивных и негативных симптомов), чем у пациентов, получавших плацебо. Как в группе, получавшей палиперидон в дозе 6 мг/сут., так и в группе, принимавшей этот препарат в дозе 12 мг/сут., был отмечен более выраженный эффект во вторичных конечных точках при оценке, осуществляемой по шкале Янга для оценки мании и Шкале Гамильтона для оценки депрессии. Во втором 6-недельном международном исследовании (Marder S.R. et al., 2007) также была доказана эффективность палиперидона ER, назначаемого в виде монотерапии при шизоаффективном расстройстве.

На сегодняшний день завершены лишь отдельные тщательно спланированные контролируемые исследования шизоаффективного расстройства, и в этом смысле его в какой-то степени считают «пасынком» шизофрении. Раньше шизоаффективное расстройство лечили при помощи комбинации антипсихотиков и нормотимиков или антидепрессантов. Исследования палиперидона позволили получить дополнительные доказательства эффективности комбинированной терапии и в то же время показали, что и монотерапия антипсихотическим препаратом эффективна у многих больных шизоаффективным расстройством. Компании-производители палиперидона получили в июле 2009 г. разрешение FDA на производство инъекционной формы этого препарата для поддерживающей терапии больных шизофренией.

Палиперидона пальмитат (Инвега Сустенна) представляет собой изученный в 9- и 24-недельных исследованиях инъекционный препарат, который вводят 1 раз в месяц. Дозы палиперидона в этих исследованиях составили 25, 50 и 150 мг на 1 инъекцию. У пациентов, которые получали инъекции палиперидона, оценка состояния по шкале позитивных и негативных симптомов была выше, чем у больных, которым вводили плацебо. Кроме того, в исследовании, длившемся 24 нед., палиперидона пальмитат оказался более эффективным в предупреждении рецидивов шизоаффективного расстройства, чем плацебо.

Основное преимущество как палиперидона ER, так и его инъекционной формы перед рисперидоном и его лекарственными формами состоит в удобстве их применения. Для некоторых пациентов, принимающих рисперидон внутрь, может понадобиться разделение суточной дозы на 2 приема, в отличие от палиперидона, который принимают 1 раз в сутки. Аналогично инъекцию палиперидона пальмитата выполняют 1 раз в месяц, а рисперидона – 2 раза в месяц. Основным недостатком палиперидона по сравнению с рисперидоном является его высокая стоимость. Дженерик рисперидона получил одобрение FDA в 2008 г., и по мере появления других дженериков препарата стоимость их будет снижаться. На сегодняшний день данных, позволяющих судить о большей эффективности или меньшей частоте побочных эффектов у метаболитов по сравнению с исходным лекарственным веществом, недостаточно. Поскольку инъекционная форма рисперидона пролонгированного действия не будет иметь дженерика, препарат палиперидона пальмитата длительного действия мог бы оказаться более предпочтительным для многих пациентов.

Илоперидон

Илоперидон (Фанапт) был неожиданно одобрен FDA в 2009 г. для лечения шизофрении. Этот препарат был разработан много лет назад компанией Roussel. Ранние исследования показали, что при шизофрении илоперидон не столь эффективен, как галоперидол или рисперидон, и о нем забыли. Права на препарат были проданы компании Novartis, а затем – Titan Pharmaceuticals и наконец – компании Vanda. В 2007 г. Vanda получила отказ от FDA, мотивированный недостаточной безопасностью и эффективностью этого илоперидона. Тем не менее в 2009 г. после предоставления дополнительных данных о препарате компания Vanda получила одобрительное письмо.

Полагают, что илоперидон, подобно другим АВП, является в основном антагонистом D_2/5-HT_2-рецепторов. Он проявляет также некоторую активность в отношении α_2-, 5-HT_1-, D_1-, D_2-, D_3-, D_4- и D_6-рецепторов. Илоперидон хорошо всасывается при приеме внутрь, и его концентрация в сыворотке крови достигает максимума через 2–4 ч после приема. У большинства пациентов период полувыведения илоперидона составляет 24–36 ч. Илоперидон является субстратом ферментов CYP 2D6 и 3A4 системы цитохрома. Некоторые препараты, такие как флуоксетин, могут повысить концентрацию илоперидона в сыворотке крови более чем в 2 раза, а карбамазепин может

существенно снизить его концентрацию. Поэтому у пациентов, которые получают одновременно с илоперидоном препараты, являющиеся ингибиторами или индукторами ферментов 2D6 и 3A4, необходима коррекция дозы.

Эффективность илоперидона была доказана в фазе III двух клинических испытаний, проведенных в США. В 6-недельном исследовании, включавшем 706 пациентов, илоперидон при лечении больных шизофренией в двух дозах (12–16 и 20–24 мг/сут.) превосходил плацебо и по оказываемому эффекту был сопоставим в конечной точке с активным препаратом сравнения (Potkin S.G. et al., 2008). Аналогично во втором, 4-недельном, исследовании с участием 604 пациентов доза илоперидона 12 мг 2 раза в сутки была более эффективна по сравнению с плацебо в устранении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении (Kane J. et al., 2008).

Наиболее частыми побочными эффектами в клинических испытаниях были головокружение, сухость во рту, повышенная утомляемость, сонливость, тахикардия, ортостатическая гипотензия и увеличение массы тела. Тахикардия, головокружение и увеличение массы тела зависели от дозы препарата: при высоких дозах (24 мг/сут.) они наблюдались чаще, чем при низких (12 мг/сут.). По увеличению массы тела и метаболическим эффектам илоперидон ближе к рисперидону, чем к оланзапину или клозапину. По результатам изучения как ранних, так и отдаленных результатов повышение массы тела в среднем составило около 2 кг.

На сегодняшний день известны по крайней мере 2 недостатка илоперидона по сравнению с АВП. Один из них состоит в необходимости медленной титрации дозы при ее подборе, чтобы снизить риск гипотензии, наблюдавшейся в клинических испытаниях этого препарата. Примерно у 5% пациентов, принимающих илоперидон в дозе 24 мг/сут., развивается гипотензия, причем более быстрое повышение дозы препарата до терапевтической сопровождается более высоким риском гипотензии и появления обмороков. Начальная доза, рекомендуемая при назначении илоперидона, составляет 1 мг 2 раза в сутки. Ее следует ежедневно удваивать, постепенно доводя до 6–12 мг 2 раза в сутки (или 12–24 мг/сут.). В клинических испытаниях действие антипсихотического препарата сравнения (в частности галоперидола или рисперидона) часто наступало быстрее, так как необходимость в медленной титрации их дозы отсутствует. Другой недостаток илоперидона состоит в том, что он удлиняет интервал Q–T. При назначении илоперидона в относительно высоких дозах наблюдается удлинение интервала $Q–T_c$ на 9 мс. При одновременном приеме препаратов, которые ингибируют ферменты 2D6 и 3A4, происходит еще большее удлинение интервала $Q–T_c$, поэтому при назначении илоперидона с ингибиторами CYP450, а также препаратами, вызывающими удлинение интервала $Q–T_c$, в частности хинидином, хлорпромазином и тиоридазином, следует проявлять особую осторожность.

Пока не ясно, можно ли будет применять илоперидон для лечения шизофрении; во всяком случае, он не может быть препаратом первой линии, учитывая трудности при подборе терапевтической дозы и удлинение интервала $Q–T_c$. Стоит илоперидон дороже, чем препараты первой линии и АВП.

По-видимому, его можно будет назначать пациентам, которые не переносят АВП или не реагируют на них.

Оланзапин

Оланзапин (Заласта) выпущен в США в 1996 г. Как и другие АВП, оланзапин в большой степени связывается с 5-HT_2- и D_2- рецепторами. По степени аффинитета к рецепторам оланзапин занимает промежуточное место между клозапином, обладающим очень широким рецепторным спектром, и рисперидоном с его более ограниченным аффинитетом. Как и клозапин, оланзапин блокирует дофаминовые рецепторы (D_1–D_4), а также 5-HT_2-рецепторы. Кроме того, он блокирует гистаминовые, ацетилхолиновые и α-адренорецепторы. Оланзапин метаболизируется главным образом изоферментом 1A2 цитохрома P450 и, в меньшей степени, изоферментом 2D6. Оланзапин не уступает по эффективности галоперидолу при кратковременной терапии шизофрении. Возможно, он превосходит галоперидол в эффективности воздействия на негативные симптомы, сопутствующую депрессию и суицидальное поведение, а также когнитивные нарушения. Кроме этого, по данным предмаркетинговых исследований, оланзапин в дозе 10–20 мг/сут. обеспечивает достоверную редукцию позитивных симптомов, включая бред, галлюцинации и расстройства мышления.

Оланзапин – один из наиболее часто применяемых АВП, несмотря на то что это один из самых дорогостоящих препаратов данной группы. В исследовании CATIE показано, что оланзапин в некотором отношении эффективнее других атипичных антипсихотиков (Stroup T.S. et al., 2006). В течение 18 мес. исследования инициальную терапию оланзапином прекратили 64% пациентов, тогда как доля пациентов с отменой других антипсихотиков составила 74–82%. Оланзапин чаще, чем препараты сравнения (перфеназин, рисперидон, кветиапин и зипрасидон), вызывал метаболические побочные эффекты.

В настоящее время оланзапин одобрен для лечения различных расстройств помимо шизофрении. Оланзапин был первым АВП, одобренным для лечения острой мании. Возможно, он действует быстрее и столь же эффективно в сравнении с литием или вальпроатом натрия. Кроме того, оланзапин стал третьим препаратом после лития и ламотриджина с подтвержденной эффективностью в профилактике маниакальных и депрессивных эпизодов БАР типа I. Оланзапин в сочетании с флуоксетином был первым препаратом, рекомендованным для лечения депрессии в рамках БАР. Оланзапин в виде раствора для внутримышечных инъекций был одобрен для лечения ажитации при шизофрении и БАР. Как сообщалось ранее, оланзапин применяется при психотической депрессии и может использоваться как дополнительный препарат для усиления эффекта терапии рекуррентной депрессии (см. раздел «Монополярная депрессия» в данной главе).

По данным сравнительных исследований, оланзапин сопоставим по эффективности с клозапином в терапии резистентной шизофрении (Bitter I.

et al., 2004; Tollefson G.D. et al., 2001). Однако, как показали результаты исследования CATIE, клозапин превосходит по эффективности оланзапин в лечении резистентной формы шизофрении (McEvoy J.P. et al., 2006). Оланзапин – относительно «грязный» препарат, т.е. влияет на множество медиаторных систем, но спектр его влияния не столь широк, как у клозапина. Это «грязь», которая является причиной токсичности клозапина, но может быть необходимой для эффективности препарата в резистентных случаях.

В сравнительных исследованиях оланзапина и рисперидона при резистентной депрессии также показано, что препараты, возможно, равны по эффективности, но различаются по профилям побочных эффектов. Оланзапин в большей степени повышает массу тела, тогда как рисперидон чаще увеличивает уровни пролактина и вызывает ЭПС.

Оланзапин имеет явное преимущество перед высокопотенциальными типичными антипсихотиками, например галоперидолом, по выраженности ЭПС. Однако в исследовании CATIE (Lieberman J.A. et al., 2005) частота ЭПС при использовании перфеназина была приблизительно такой же, как при терапии атипичными антипсихотиками, включая оланзапин. Во многих исследованиях показано, что оланзапин вызывает меньше ЭПС, чем галоперидол. В исследованиях купирующей терапии единственным ЭПС, который наблюдался чаще, чем на фоне плацебо, была акатизия, причем частота этого симптома нарастала с увеличением дозы оланзапина. По данным 6-недельного исследования купирующей терапии, минимум у 10% пациентов, получавших оланзапин в дозах 10–15 мг/сут., развивалась акатизия. Мы обнаружили, что пропранолол в дозе 10 мг 2 или 3 раза в день может скорректировать этот побочный эффект. Тем не менее у некоторых пациентов резко усиливается ортостатическая гипотензия даже при низких дозах β-блокаторов, поэтому следует соблюдать осторожность при использовании такого метода коррекции. Дистония и дискинезия редко развиваются при использовании оланзапина в стандартных дозах. Тем не менее при повышении дозы возможны паркинсонические симптомы, например, ощущение скованности и замедленности движений. Приблизительно у 20% пациентов наблюдаются симптомы паркинсонизма при дозах оланзапина свыше 10 мг/сут. Для коррекции паркинсонизма эффективны антихолинергические препараты.

Частота поздней дискинезии на фоне терапии оланзапином значительно ниже, чем для типичных антипсихотиков, однако не равна нулю, как это свойственно клозапину. Поздняя дискинезия развивается с частотой примерно 0,5–1% за год лечения, что в 10–15 раз ниже, чем при использовании галоперидола. Даже при назначении меньших доз галоперидола (например, 2–5 мг/сут.) частота развития поздней дискинезии у пациентов, принимающих оланзапин, существенно ниже, чем у тех, кто лечится галоперидолом. Мы рекомендуем врачам периодически проверять, нет ли у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, признаков поздней дискинезии.

ЗНС на фоне оланзапина развивается редко, однако подобные случаи зафиксированы. Опубликовано несколько наблюдений ЗНС, связанного с клозапином, в том числе у пациентов, которые перенесли ЗНС на фоне лечения

антипсихотиками первого поколения. В соответствии с нашим небольшим опытом лечения ЗНС, развившегося на фоне приема оланзапина, клиническая картина, как и в случае клозапина, может быть атипичной: лихорадка и менее тяжелые ЭПС в сравнении с ЗНС, связанным с антипсихотиками первого поколения.

При использовании оланзапина в терапевтических дозах антихолинергические побочные эффекты, например, запоры и сухость во рту, развиваются у 5–10% пациентов. Подобно рисперидону и клозапину, оланзапин блокирует α-адренорецепторы, что вызывает дозозависимую ортостатическую гипотензию и головокружения. Мы рекомендуем следить за артериальным давлением в зависимости от положения тела, особенно у пожилых больных с ортостатической гипотензией в анамнезе. В случаях ортостатических явлений у пожилых больных эффективны компрессионные чулки. Оланзапин вызывает ортостатическую гипотензию в значительно меньшей степени, чем клозапин.

Наиболее тяжелые отдаленные побочные эффекты при поддерживающей терапии оланзапином – прибавка массы тела и седация. В 6-недельном исследовании повышение массы тела более чем на 7% отмечалось как минимум у 29% пациентов, тогда как при длительном применении прибавка массы тела составляет в среднем 5,4 кг (Allison D.B. et al., 1999). Мы наблюдали случаи повышения массы тела на 23 кг в год и более. Увеличение массы тела крайне обременительно для многих пациентов. Считается, что значительное повышение массы тела сопряжено с развитием инсулинорезистентности и дислипидемии, однако первое пока не доказано. Как и при использовании других АВП, пациенты, принимающие оланзапин, требуют скрининга и наблюдения на предмет метаболических нарушений (см. табл. 4–3).

Прибавка массы тела, связанная с оланзапином, по крайней мере частично связана с повышением аппетита, поэтому мы предупреждаем пациентов о возможности такого эффекта препарата. Максимальная прибавка массы тела на фоне оланзапина отмечается в первые 6 месяцев терапии, затем в течение примерно 3 лет масса тела стабилизируется. Считается, что пациенты с ИМТ <23 (т.е. более худощавые пациенты) подвержены наибольшему риску значительного повышения массы тела, однако в таком случае показатель изменения массы тела может быть артефактом в связи с тем, что увеличение массы тела начинается с более низкой массы тела. Пациенты с ожирением набирают массу тела значительно в меньшей степени, а иногда и теряют массу тела. Очень полезны расчет калорийности пищи или участие в программах контроля массы тела, например разработанной Weight Watchers, а также более активные физические упражнения. С точки зрения фармакологии, заслуживают внимания три стратегии. Для подавления аппетита эффективен топирамат в дозе 50–100 мг/сут. В компании Eli Lilly обнаружено, что H_2-антагонист фамотидин в дозе 600 мг/сут. в некоторой степени предотвращает прибавку массы тела. Согласно данным, полученным на животных, амантадин также способствует появлению избытка массы тела, связанного с приемом оланзапина. Опубликовано одно клиническое

наблюдение коррекции связанной с атипичными антипсихотиками прибавки массы тела с помощью метформина (Morrison J.A. et al., 2002). Проведенные недавно контролируемые слепые клинические испытания метформина дали противоречивые результаты. R.R.Wu и соавт. (2008) показали, что добавление метформина в дозе 750 мг/сут. к терапии оланзапином и другими АВП вызывало существенное снижение вероятности 7% увеличения массы тела в последующие 12 недель. С другой стороны, по данным T.Baptista и соавт. (2008), дополнительное назначение метформина в дозе 850–1700 мг/сут. в сочетании с сибутрамином в дозе 10–20 мг/сут. не снижало прибавки массы тела у пациентов, которые лечились оланзапином, и не влияло на другие показатели метаболизма. Применение метформина – интересный подход, поскольку этот препарат может корректировать инсулинорезистентность, вызванную антипсихотиками. Мы применяли метформин в дозах 500 мг 2 или 3 раза в день с переменным успехом в контексте снижения массы тела и предотвращения ее прибавки. Клинические данные по эффективности такого подхода ограниченны. Наконец, данные, полученные в эксперименте на грызунах, показывают, что мифепристон, антагонист глюкокортикоидных рецепторов, препятствует повышению массы тела, вызываемому оланзапином и другими антипсихотиками, способствуя ее нормализации (Gross C. et al., 2009). (И в этом случае один из авторов книги, A.F.Schatzberg, имеет конфликт интересов, связанный с исследованием мифепристона.)

Оланзапин оказывает сильный седативный эффект у многих пациентов, поэтому его следует по возможности принимать на ночь. При дозах 1 мг/сут. 40% пациентов жалуются на сонливость днем. Прием оланзапина на пустой желудок за 1 ч до сна может усилить ночную седацию и уменьшить дневную. Также для уменьшения дневной сонливости может использоваться модафинил в дозе 100–200 мг утром.

Не зафиксировано ни одного случая развития агранулоцитоза при терапии оланзапином, поэтому нет необходимости в общем анализе крови. Тем не менее у животных на фоне применения оланзапина наблюдалась обратимая нейтропения и гемолитическая анемия. Приблизительно у 2% пациентов наблюдается значительное повышение печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза), а минимальное повышение печеночных ферментов выявляется у 5% пациентов и более. Нам неизвестны случаи тяжелых нарушений функции печени, связанных с оланзапином, и мониторинг печеночных ферментов не показан.

Оланзапин, по-видимому, достаточно безопасен при передозировке. При однократном приеме месячной дозы (300 мг) отмечалась только заторможенность и смазанность речи. Поскольку передозировка часто включает несколько веществ, в том числе и алкоголь, возможно синергическое угнетение ЦНС, что может привести к более тяжелым последствиям, однако о подобных случаях не сообщалось.

Обычно оланзапин назначают в дозе 2,5–5 мг/сут. с последующим ее повышением до 10 мг/сут. в течение первой недели. Некоторые пациенты жалуются на сонливость и запоры даже при дозе 5 мг/сут. Пациентам нелегко

разламывать таблетки, и производитель считает, что при этом разрушается пленка, защищающая активный препарат от окисления при контакте с внешней средой. В результате, если разломленная таблетка лежит на воздухе несколько часов, она теряет активность. В настоящее время препарат выпускается в дозировках 2,5; 5; 7,5; 10; 15 и 20 мг. Некоторым пациентам требуется максимальная доза 20 мг/сут., однако нам известны случаи успешного применения оланзапина в дозах 30–40 мг/сут. J.Lieberman наблюдал ряд пациентов с резистентными состояниями, у которых эффект наблюдался только при повышении дозы до 60–80 мг/сут. К сожалению, стоимость препарата такова, что при дозе более 20 мг/сут. он становится неприемлемо дорогостоящим. Для лечения острых состояний выпускается форма для внутримышечного введения в дозе 2,5–10 мг/сут. Кроме того, разрабатывается депо-форма оланзапина.

Кветиапин

Кветиапин (Квентиакс) был выпущен в США в 1998 г. В настоящее время это наиболее часто назначаемый АВП в стране. Подобно клозапину, он обладает слабым аффинитетом к D_1- и D_2-рецепторам (Seeman P., Tallerico T., 1999). Клозапин, оланзапин и кветиапин оказывают более выраженное влияние на мезолимбическую дофаминовую активность, чем на нигростриарный путь, благодаря чему они редко вызывают ЭПС. Как и другие АВП, кветиапин обладает высоким аффинитетом к 5-HT_2-рецепторам. Кветиапин, по-видимому, не обладает выраженными антихолинергическими или антигистаминными свойствами, однако в определенной степени блокирует α-адренорецепторы. Потенциальный недостаток кветиапина – очень короткий период полужизни (среднее время полужизни – приблизительно 2–3 ч), поэтому кветиапин необходимо принимать не реже чем 2 раза в сутки. При хронических психозах такой режим приема далек от идеального, и это может стать причиной снижения комплаентности. К счастью, уже имеется форма замедленного высвобождения.

Кветиапин изучали на больших группах больных шизофренией и сравнивали с плацебо, хлорпромазином и галоперидолом. В целом кветиапин был значительно эффективнее плацебо и не менее эффективен, чем препараты сравнения, в воздействии на позитивные симптомы (Gray R., 1998). Через несколько недель лечения кветиапин редуцировал негативные симптомы. Несмотря на то что кветиапин является эффективным антипсихотиком с хорошей переносимостью, его не исследовали и не продвигали на рынке столь же активно, как рисперидон и оланзапин. Поэтому его назначали значительно реже, чем указанные антипсихотики; однако в последнее время частота его применения резко возросла.

Как и другие АВП, кветиапин эффективен при острых маниакальных состояниях и был одобрен в 2004 г. для применения по этому показанию (Ghaemi S.N., Katzow J.J., 1999). Добавление кветиапина к нормотимикам, например литию, повышает эффективность терапии БАР в сравнении

с монотерапией литием (Sachs G. et al., 2004). Получены данные о том, что кветиапин в дозах 300–600 мг/сут. эффективно купирует тревожную симптоматику при депрессии в рамках БАР (Gao K. et al., 2006). Кветиапин также проявляет выраженные антидепрессивные свойства при биполярной депрессии. Кветиапин стал первым атипичным антипсихотиком, одобренным FDA для монотерапии депрессивной фазы БАР. Наряду с Симбиаксом, это единственное одобренное средство для лечения депрессии в рамках БАР. Помимо этого, согласно ряду работ, кветиапин может эффективно использоваться в поддерживающей терапии БАР. Применение кветиапина в качестве вспомогательного средства и для монотерапии монополярной депрессии оказалось эффективным, но он одобрен только как вспомогательный препарат для лечения резистентной формы депрессии (обсуждение этого вопроса см. в разделе «Монополярная депрессия» данной главы). Наконец доказана эффективность кветиапина в лечении ГТР, однако вследствие недостаточной безопасности этого препарата он не получил одобрения FDA для применения по этому показанию.

В исследованиях кветиапина при детском аутизме установлена плохая переносимость и слабая эффективность препарата. Рисперидон, который является единственным антипсихотиком, одобренным по этому показанию, по-видимому, более приемлем для этих целей. Продолжаются исследования по применению кветиапина при психотической депрессии и импульсивной агрессии. По крайней мере в одном исследовании подтверждена эффективность кветиапина в отношении некоторых димесиональных категорий пограничного личностного расстройства (Hilger E. et al., 2003).

Наиболее частые побочные эффекты кветиапина в сравнении с плацебо – сонливость и головокружение. Кветиапин может вызывать ортостатическую гипотензию приблизительно у 7% пациентов, и в 1% случаев быстрого наращивания дозы возможны обмороки. По этой причине в амбулаторных условиях мы начинаем терапию с 50–100 мг/сут., затем повышаем дозу на 100 мг/сут. для достижения терапевтической дозы 400–800 мг/сут. к концу 2-й недели лечения. В стационаре мы начинаем с дозы 100 мг и быстрее повышаем дозу, на 100–200 мг/сут., достигая целевой дозы 400–800 мг/сут. к 6-му дню лечения при шизофрении и БАР. При более быстром титровании целесообразно ежедневно контролировать ортостатическую гипотензию.

В 6-недельном исследовании приблизительно 18% пациентов испытывали сонливость, однако, по нашему опыту, при использовании доз свыше 400 мг/сут. приблизительно 50% пациентов жалуются на сонливость. Поскольку большинству пациентов с шизофренией требуется суточная доза выше 300 мг, часто развивается сонливость. Мы стараемся сместить бо́льшую часть дозы на вечер, поэтому суточная доза 400 мг делится на 100 мг утром и 300 мг вечером. Это позволяет решить проблему в большинстве случаев и не снижает эффективности препарата (модафинил в дозе 100–200 мг/сут. также может уменьшить дневную сонливость). При депрессии в рамках БАР целевая доза кветиапина составляет 300 мг/сут. Доза 600 мг/сут. так же

эффективна, как 300 мг/сут., однако она хуже переносилась и не вызывала более выраженного эффекта (Thase M.E. et al., 2006).

Увеличение массы тела, связанное с кветиапином, менее выражено, чем при использовании оланзапина и клозапина, однако более, чем на фоне зипрасидона и рисперидона. В исследованиях продолжительностью 3 и 6 нед. приблизительно у четверти пациентов наблюдается повышение массы тела более чем на 7%, однако при более высоких дозах прибавка массы тела может быть более значительной. Как и в случае терапии другими АВП, применение кветиапина требует наблюдения и контроля потребления пищи для предотвращения прибавки массы тела.

Риск катаракты на фоне лечения кветиапином преувеличен. Несмотря на то что у собак зафиксировано развитие катаракты при длительном приеме кветиапина, в постмаркетинговых исследованиях повышения частоты катаракты у человека не обнаружено. Редко наблюдаются случаи катаракты, связанные с некоторыми типичными и атипичными антипсихотиками. Производители рекомендуют осмотр окулиста каждые 6 месяцев, однако немногие врачи следуют этой рекомендации, и, по нашему опыту, этого не требуется.

У небольшой доли пациентов на фоне кветиапина также наблюдалось транзиторное и бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов. Случаев гематологических нарушений не зафиксировано. Часто наблюдается обратимая синусовая тахикардия.

Кветиапин редко вызывает ЭПС. Как и в отношении оланзапина, опубликованы лишь единичные сообщения о поздней дискинезии, хотя по мере распространения длительного применения кветиапина таких сообщений, видимо, будет больше. Хотя мы не располагаем точными данными о частоте поздней дискинезии, связанной с кветиапином, маловероятно, что этот показатель превышает минимальную частоту поздней дискинезии при терапии оланзапином (0,5–1% в год).

Риск тяжелых осложнений при передозировке кветиапина низок. Неизвестны смертельные случаи при передозировке до 10 г.

В настоящее время доступна форма кветиапина с замедленным высвобождением.

Зипрасидон

В 2000 г. в США был выпущен другой АВП – зипрасидон (Геодон). Зипрасидон достаточно широко применяется в Швеции, где он был выпущен в 1998 г. Зипрасидон обладает особым профилем основных и побочных эффектов, которые обеспечивают ему определенную нишу в переполненном АВП рынке США.

Зипрасидон, как и другие АВП, обладает сложными фармакологическими свойствами. Это агонист 5-HT_{1A}-рецепторов и антагонист 5-HT_{1D}- и 5-HT_{2C}-рецепторов. Показано, что зипрасидон увеличивает высвобождение дофамина в дорсолатеральной префронтальной коре и блокирует обратный захват норадреналина и серотонина (Markowitz J.S. et al., 1999). Благодаря этим свойствам зипрасидон должен быть хорошим антидепрессантом и анксиолитиком, а также эффективным антипсихотиком. Препарат проявляет относительно слабое сродство к мускариновым и α-адренорецепторам.

В исследованиях шизофрении и шизоаффективного расстройства зипрасидон не уступал по эффективности галоперидолу в дозе 15 мг по степени редукции позитивных симптомов по Краткой шкале психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale) и Шкале позитивного и негативного синдромов (Positive and Negative Syndrom Scale) (Goff D.C. et al., 1998). В то же время зипрасидон превосходил галоперидол по эффективности влияния на негативные симптомы и депрессию. С другой стороны, в исследовании CATIE не обнаружено преимуществ зипрасидона в эффективности в сравнении со среднепотенциальным антипсихотиком перфеназином (Lieberman J.A. et al., 2005; Stroup T.S. et al., 2006). Как и ожидалось, зипрасидон значительно редуцирует депрессивные симптомы по шкале депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) при шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Согласно описанию фармакологических свойств зипрасидона, он должен обладать антидепрессивным и анксиолитическим эффектами при непсихотических состояниях.

Зипрасидон – эффективный антиманиакальный препарат, одобренный FDA для применения по этому показанию. В двух двойных слепых исследованиях показана эффективность зипрасидона в дозах 80–160 мг при мании (Keck P.E. et al., 2003b). Первые признаки превосходства зипрасидона над плацебо по эффективности появляются рано (в течение первых 3 дней терапии). В предварительных исследованиях также показано, что зипрасидон может быть эффективен при депрессии в рамках БАР. Зипрасидон для внутримышечного введения быстро купирует ажитацию при психозе, в том числе мании при БАР. Эффективность зипрасидона в качестве средства усиления терапии рекуррентной депрессии подтверждена не во всех предварительных исследованиях.

Зипрасидон хорошо переносится. Примечательно, что зипрасидон одно время оставался единственным АВП, который не повышает массу тела (Allison D.B. et al., 1999). Одно это свойство должно было сделать зипрасидон очень популярным, поскольку клозапин и оланзапин неблагоприятны в этом отношении. Как и другие АВП, зипрасидон редко вызывает ЭПС. В этом отношении он сопоставим с оланзапином и, возможно, превосходит рисперидон, однако сравнительных исследований не проводилось.

Наиболее распространенные побочные эффекты зипрасидона в клинических исследованиях – заторможенность, диспепсия, головокружение, запор и тошнота. Зипрасидон снижает массу тела и уровень триглицеридов (Simpson G.M. et al., 2004). Наблюдается дозозависимое повышение α-адреноблокирующих свойств, что может вызывать головокружение и ортостатическую гипотензию. Такие α-адренергические эффекты (блокада рецепторов) наблюдаются значительно реже в сравнении с клозапином и, возможно, так же часто, как при терапии рисперидоном и оланзапином. Зипрасидон увеличивает продолжительность интервала Q–T приблизительно

у 4–5% пациентов. Клиническое значение этих данных не выяснено, и вопрос состоит в том, требуется ли мониторинг ЭКГ у некоторых пациентов. В постмаркетинговых наблюдениях не обнаружено клинически значимого удлинения интервала Q–T на фоне зипрасидона. Опасения по поводу влияния на сердечную проводимость ограничили распространение зипрасидона как препарата первого ряда в США. В целом мы не следим за показателями ЭКГ у пациентов, принимающих зипрасидон. Однако при аритмиях в анамнезе следует выполнять ЭКГ до и во время лечения.

Зипрасидон имеет короткий период полужизни (5 ч), поэтому его необходимо вводить 2 раза в сутки. Наиболее эффективный в клинических исследованиях диапазон доз – по 60–80 мг 2 раза в день, или 120–160 мг/сут. (Keck P.E. et al., 1998). Препарат следует назначать в стартовой дозе 40 мг 2 раза в день с последующим повышением до 80 мг 2 раза в день в течение недели. Эту схему применяли в исследованиях мании, и она приемлема при шизофрении. По опыту, зипрасидон в дозе 40 мг/сут. неэффективен. Другое существенное преимущество зипрасидона состоит в том, что, подобно оланзапину и арипипразолу, он выпускается также в форме для внутримышечных инъекций. Стандартная методика применения этой формы – по 10 мг каждые 2 часа по необходимости, до максимальной дозы 40 мг/сут. При острых состояниях нецелесообразно использовать большинство АВП, поскольку при пероральном введении требуется более длительное время для развития эффекта. Зипрасидон в форме внутримышечных инъекций, напротив, можно применять с быстрым и надежным эффектом. По предварительным сообщениям, внутримышечное введение зипрасидона так же эффективно, как внутримышечное введение галоперидола при остром психозе и ажитации, но связано с менее выраженными и более редкими ЭПС.

Арипипразол

Арипипразол (Зилаксера) – АВП с уникальными фармакологическими свойствами: частичный агонист D_2- и 5-HT_{1A}-рецепторов. Препарат также влияет на 5-HT_2-рецепторы, как другие АВП. Среди других свойств арипипразола – агонизм к пресинаптическим D_2-ауторецепторам. Таким образом, он может как усиливать, так и уменьшать высвобождение дофамина в определенных областях мозга. Согласно описанию фармакологических свойств арипипразола, он имеет антипсихотический, антиманиакальный и антидепрессивный эффекты. Это был первый препарат, одобренный в 2007 г. для вспомогательной терапии монополярной депрессии.

Арипипразол последним из АВП одобрен в США для лечения шизофрении. Эффективность арипипразола при шизофрении подтверждена как минимум в 4 контролируемых исследованиях. По результатам метаанализа данных 1545 пациентов, участвовавших в плацебо-контролируемых исследованиях, по эффективности арипипразол превосходит плацебо и не уступает рисперидону и галоперидолу (Carson W.H. et al., 2002). Арипипразол был единственным АВП, который не использовался в исследовании CATIE. Таким образом, мы не знаем, как действует арипипразол в более близких к клинической практике условиях в сравнении с другими АВП и перфеназином. В спонсируемых производителем исследованиях арипипразол был эффективнее галоперидола в отношении негативных симптомов. Также арипипразол был не менее эффективен, чем галоперидол, в годичном исследовании профилактики рецидивов шизофрении, однако его реже отменяли из-за побочных эффектов. Арипипразол – один из антипсихотиков, который одобрен для лечения шизофрении у подростков, в частности для купирования острых симптомов шизофрении и для поддерживающей терапии. Контролируемых клинических испытаний антипсихотиков у подростков, больных шизофренией, проведено сравнительно мало. Исследования, включающие пациентов в возрасте 13–17 лет, страдающих шизофренией, показали эффективность арипипразола при назначении его в фиксированной дозе 10 и 30 мг/сут. Более высокие дозы по эффективности не имели существенных преимуществ перед малыми дозами. Начальная доза арипипразола при лечении взрослых, больных шизофренией, составляет 5–10 мг/сут. при максимальной рекомендуемой дозе 30 мг/сут. Если у пациента возникает возбуждение на дозе 10 мг/сут., следует снизить дозу (например, до 5 мг/сут.). У подростков начальная доза составляет 2 мг, а при дозе 10 мг/сут. клиническое улучшение отмечается у большинства пациентов. Максимальная рекомендуемая доза у подростков, больных шизофренией, составляет 30 мг/сут.

Ко времени подготовки руководства во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана эффективность арипипразола при острой мании. Антиманиакальный эффект арипипразола превосходил эффект плацебо и проявлялся в течение первых 4 дней терапии (Keck P.E. et al., 2003a). Арипипразол значительно уменьшает раздражительность, лабильность и агрессию, связанную с острой манией. В исследованиях также показано, что арипипразол эффективен при поддерживающей терапии БАР типа I. В этих случаях он отдаляет рецидив мании. Таким образом, арипипразол – один из немногих препаратов, одобренных FDA для поддерживающей терапии БАР. По данным исследований поддерживающей терапии, арипипразол способствует увеличению периода времени до следующего эпизода мании. Однако данные этих исследований не позволяют оценить эффективность арипипразола в профилактике депрессии. Арипипразол является также одним из двух АВП (наряду с рисперидоном), который разрешен для применения у детей. Исследования, проведенные на пациентах в возрасте 10–17 лет с острой симптоматикой БАР типа I, показывают эффективность арипипразола в дозе 10 и 30 мг/сут. Эффективность арипипразола как препарата для поддерживающей терапии БАР у детей пока не доказана.

Проводились исследования арипипразола при биполярной депрессии у взрослых, однако убедительных данных о его эффективности в рандомизированных контролируемых испытаниях, во всяком случае при монотерапии, не получено. Можно ожидать, хотя это пока не доказано, что арипипразол окажется эффективным в качестве вспомогательного препарата при лечении

биполярной депрессии, подобно тому, как он применяется при монополярной депрессии.

Арипипразол имеет длительный период полужизни (приблизительно 50–80 ч), поэтому для достижения стабильной концентрации требуется до 2 нед. Это свойство позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. В процессе разработки депо-форма для поддерживающей терапии при шизофрении и внутримышечная форма короткого действия для купирования ажитации.

Профиль побочных эффектов арипипразола значительно благоприятнее, чем у большинства других АВП. Согласно данным о длительном применении в течение 1 года, арипипразол не влияет на массу тела, как и зипрасидон, и не меняет длительность интервала Q–T. Арипипразол – один из немногих антипсихотиков (как типичных, так и атипичных), которые не повышают уровень пролактина и могут даже снизить его. Пока неясно, чаще ли арипипразол вызывает акатизию, чем другие антипсихотики; для уточнения потребуются сравнительные исследования.

Профиль побочных эффектов арипипразола варьирует в зависимости от возраста пациента и показаний, по которым его назначают. Например, седация и ЭПС при лечении этим препаратом детей и подростков представляют гораздо большую проблему, чем у взрослых, а такое осложнение, как акатизия при лечении депрессии у взрослых наблюдается в 3 раза чаще (даже при назначении более низких доз), чем у больных шизофренией.

При проведении вспомогательной терапии больных депрессией арипипразол назначают, начиная с дозы 2–5 мг/сут. Мы наблюдали больных, для лечения которых доза 2 мг была достаточной. Но нам встречались также больные депрессией, толерантные к указанной дозе, у которых эффект был достигнут лишь при назначении арипипразола в дозе, значительно превосходящей максимальную рекомендуемую дозу для взрослых (15 мг/сут.). Терапию взрослых пациентов с БАР мы все же склонны начинать с дозы, которая ниже рекомендуемой компанией-производителем – 5 или 10 мг, – постепенно повышая ее при необходимости до 30 мг/сут. Аналогичной тактики мы придерживаемся и при лечении взрослых больных шизофренией.

Луразидон

Луразидон обладает свойством антагониста D_2/5-HT_2- и 5-HT_7-рецепторов и является также парциальным агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов. Исходя из такого фармакологического профиля можно ожидать, что луразидон будет эффективен как при психотических, так и при аффективных расстройствах. Луразидон в 2010 г. был одобрен FDA для лечения шизофрении, а в 2013 г. – для монотерапии и вспомогательной терапии больных биполярной депрессией. Эффективность луразидона при шизофрении была доказана в основном в трех регистрационных исследованиях, известных как PEARL (Program to Evaluate the Antipsychotic Response of Lurasidone) (Loebel A. et al., 2014b; McEvoy J.P. et al., 2013; Meltzer H.Y. et al., 2011). PEARL представляет собой триаду крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых

исследований, в которых эффективность луразидона сравнивалась с плацебо (PEARL 1), а также активными препаратами сравнения, в частности оланзапином (PEARL 2) и кветиапином (PEARL 3). При острой симптоматике луразидон назначали в дозах 40–120 мг/сут. в течение 6 нед. В исследовании PEARL 1 эффективными по сравнению с плацебо оказались дозы 40 и 120 мг сут. (но не 80 мг/сут.). Но в следующих двух исследованиях PEARL луразидон был эффективен при всех дозах, как и оланзапин и кветиапин. Эффект луразидона проявлялся быстро: во всех трех исследованиях уже в первые 2 недели было очевидно его превосходство перед плацебо.

Эффективность луразидона при биполярной депрессии была установлена в двух 6-недельных контролируемых исследованиях. При исследовании эффективности монотерапии луразидон сравнивали с плацебо, а при исследовании эффективности вспомогательной терапии луразидон назначали в дополнение к терапии препаратами лития или вальпроатом и также сравнивали с плацебо (Loebel A. et al., 2013a, 2014a). В случае монотерапии использовались две дозы луразидона – низкая (20–60 мг/сут.) или высокая (80–120 мг/сут.), – в то время как в случае вспомогательной терапии применялся гибкий режим дозирования луразидона в диапазоне 20–120 мг/сут. Результаты лечения оценивались по шкале Монтгомери–Асберг для оценки депрессии и шкале общего клинического впечатления пациента. В обоих исследованиях при биполярной депрессии были эффективны как низкие, так и высокие дозы луразидона, хотя высокие дозы необязательно были более эффективны, чем низкие.

В клинических испытаниях луразидон проявил хорошую переносимость. Частота прекращения терапии из-за побочных эффектов в случае луразидона и плацебо была одинаковой как при лечении шизофрении, так и при биполярной депрессии. Наиболее часто из побочных эффектов наблюдались сонливость, акатизия, ЭПС и желудочно-кишечные расстройства. Частота появления акатизии и ЭПС зависела от дозы препарата (более высокие дозы хуже переносились). Как и при акатизии, вызываемой другими антипсихотиками, ее проявления удавалось уменьшить путем назначения β-адреноблокаторов и производных бензодиазепинов. По нашим наблюдениям, прием всей суточной дозы луразидона перед сном позволял снизить дневную сонливость, а прием препарата во время еды уменьшал желудочно-кишечные расстройства. Свойство вызывать увеличение массы тела и метаболические эффекты у луразидона менее выражено, чем у оланзапина и кветиапина, и в этом отношении он сравним с арипипразолом. Повышение уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови при проведении клинических испытаний было умеренным и сравнимым с повышением, отмеченным при приеме плацебо. Таким образом, по нашим данным, луразидон лучше переносится, чем многие АВП.

Луразидон является субстратом изофермента CYP3A4, поэтому его не следует назначать вместе с препаратами, которые являются мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол и ритонавир. Из этих же соображений необходимо посоветовать пациентам не употреблять грейпфру-

товый сок, так как он подавляет метаболизм луразидона и повышает риск появления дозозависимых побочных эффектов, таких как акатизия. Мощные индукторы CYP3A4, такие как рифампин и карбамазепин, наоборот, снижают эффективность луразидона, уменьшая его концентрацию в сыворотке крови, что может потребовать назначения более высоких доз препарата.

Рекомендуемая начальная доза луразидона при лечении больных шизофренией составляет 40 мг/сут., биполярной депрессией – 20 мг/сут. Указанную дозу можно затем повышать на 20 мг/сут. ежедневно или через день. По нашим наблюдениям, у больных шизофренией более эффективны дозы 60–120 мг/сут., в то время как при биполярной депрессии лучше помогают дозы 20–60 мг/сут.

Азенапин

Азенапин был одобрен в 2009 г. для лечения шизофрении, маниакального синдрома и смешанных расстройств, ассоциированных с БАР типа I. Как и другие АВП, он является мощным антагонистом 5-HT_2- и D_2-рецепторов. Однако он отличается от некоторых атипичных нейролептиков широтой действия на дофаминовые рецепторы (D_1–D_4) и высоким сродством ко многим серотониновым рецепторам, включая антагонизм к 5-HT_1-, 5-HT_2-, 5-HT_3-, 5-HT_5- и 5-HT_7-рецепторам. Аналогично луразидону, азенапин является парциальным агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов. Кроме того, азенапин является антагонистом α_1- и α_2-адренорецепторов и H_2-рецепторов гистамина. Таким образом, у азенапина несколько более выражено свойство вызывать ортостатическую гипертензию и седативный эффект, чем у других представителей этого класса препаратов.

По эффективности при шизофрении азенапин сравним с другими АВП. Возможность применения азенапина для лечения шизофрении была изучена в 3 регистрационных исследованиях. Длительность исследований составила 6 нед., азенапин назначался в фиксированной дозе и сравнивался с плацебо и одним из активных препаратов (препараты сравнения): галоперидолом, рисперидоном и оланзапином. В 2 из 3 исследований азенапин превосходил по эффективности плацебо и был сопоставим с активными препаратами. В 1 исследовании как оланзапин, так и азенапин не отличались по эффективности от плацебо. Доза азенапина в этих исследованиях колебалась в пределах 5–10 мг 2 раза в сутки. Поскольку величина эффекта азенапина была несколько ниже, чем других АВП, некоторые авторы решили, что азенапин является более слабым препаратом. Однако величина эффекта активных препаратов также была ниже, зафиксированной в более ранних исследованиях (Szegedi A. et al., 2012). В других метаанализах, тем не менее, показано, что хотя азенапин и сравним по эффективности с АВП, он несколько уступает более традиционным препаратам, в частности клозапину, оланзапину и рисперидону, в лечении шизофрении (Leucht S. et al., 2013).

Эффективность азенапина при лечении мании и смешанных расстройств была предметом двух контролируемых исследований с одинаковым дизайном,

проведенных двойным слепым методом (McIntyre R.S. et al., 2010, 2013). В этих исследованиях 488 больных БАР типа I в состоянии мании или смешанном состоянии были рандомизированы на 3 группы, получавшие соответственно азенапин, оланзапин и плацебо в течение 3 нед. Оба активных препарата оказались более эффективными по сравнению с плацебо, но величина эффекта у азенапина была несколько меньше (0,45), чем у оланзапина. В другом исследовании азенапин назначали больным с манией или смешанными состояниями в дополнение к вальпроату или препаратам лития и также сравнивали с плацебо. Азенапин достоверно превосходил по эффективности плацебо, но вызывал менее выраженный эффект при оценке на 3-й и 12-й неделе (соответственно 0,24 и 0,33) (McIntyre R.S. et al., 2010). Результаты, полученные в исследованиях больных БАР с острой и хронической симптоматикой, свидетельствуют о том, что азенапин можно будет применять для лечения депрессии в рамках БАР. В целом азенапин оказался одним из относительно слабых препаратов, одобренных для лечения мании. Метаанализ сравнительных исследований эффективности препаратов, разрешенных для лечения мании, позволил прийти к заключению, что антипсихотики как класс препаратов более эффективны, чем нормотимики, такие как соли лития или вальпроат (Cipriani A. et al., 2011). Однако среди антипсихотиков азенапин и зипрасидон были значимо менее эффективными, чем рисперидон, оланзапин и галоперидол. Таблетки азенапина нужно принимать сублингвально, что создает ряд неудобств для многих молодых пациентов в состоянии острой мании, поэтому мы считаем, что при острой мании лучше применять его в качестве препарата второй линии, особенно при лечении пациентов более старшего возраста и тех, кому трудно проглатывать таблетки.

Примерно 95% азенапина связывается с белками. Он имеет большой объем распределения, и его концентрация в плазме крови быстро (в течение 30–60 мин) достигает максимального значения. При приеме внутрь биодоступность азенапина меньше 1%, поэтому необходимо дать ему раствориться при сублингвальном приеме. Но даже в этом случае биодоступность азенапина составляет только 35%. Азенапин разрушается в основном ферментом CYP1A2 и затем связывается с глюкуроновой кислотой. При сочетании с флувоксамином и другими сильными ингибиторами CYP1A2 существенная коррекция дозы азенапина, по-видимому, не требуется, хотя в некоторых случаях снижение его дозы может быть целесообразным. С другой стороны, хотя азенапин обладает слабым ингибирующим действием на фермент CYP2D6, он вряд вызывает клинически значимое подавление метаболизма субстратов этого фермента, таких как пароксетин или дезипрамин.

В клинических испытаниях азенапин переносился хорошо. Из побочных эффектов, о которых сообщалось в литературе и которые наблюдались чаще, чем при приеме плацебо, отметим сонливость, акатизию и гипестезию слизистой оболочки полости рта. Примерно у 5% пациентов, принимающих азенапин сублингвально, появляется гипестезия языка и слизистой оболочки полости рта. И хотя такое снижение чувствительности хорошо переносится большинством пациентов, оно было одной из наиболее частых причин отказа

больных шизофренией от приема азенапина. Азенапин реже вызывает увеличение массы тела и метаболические эффекты (повышение уровня глюкозы в плазме крови), чем оланзапин и кветиапин. Тем не менее примерно у 15% больных шизофренией или БАР при длительном приеме азенапина была отмечена прибавка в массе тела более чем на 7%. Число больных, при лечении которых наблюдается один случай клинически значимой прибавки в массе тела, равно 7. При лечении азенапином описаны также серьезные аллергические реакции (включая ангионевротический отек), тяжелая гипонатриемия, тромбоцитопения и удлинение интервала $Q–T_c$.

Несмотря на то что конечный период полувыведения азенапина равен примерно 24 ч, его низкая биодоступность и высокий показатель связывания с белками обусловливают целесообразность назначения препарата 2 раза в сутки. Мы предпочитаем начинать терапию азенапином с дозы 5 мг на ночь. При хорошей переносимости этой дозы мы назначаем 5 мг 2 раза в сутки и придерживаемся этого режима в течение по меньшей мере 1 нед. Большинство пациентов хорошо переносят дозу 10 мг/сут., ее можно при необходимости постепенно повышать до 10 мг 2 раза в сутки.

Антипсихотики первого поколения (типичные)

На момент написания руководства на рынке США были доступны 10 антипсихотиков первого поколения, из них наиболее часто назначается галоперидол. Предположительно, эти препараты отличаются от приобретающих все большее значение АВП более высоким соотношением антагонизма к D_2- и 5-HT_2-рецепторам. Кроме того, они на более длительный период блокируют дофаминовые рецепторы.

Антипсихотики первого поколения сохраняют некоторые преимущества перед АВП. Одно из наиболее значимых – стоимость. Большинство антипсихотиков первого поколения выпускаются в виде дженериков, стоимость которых во много раз ниже, чем у новейших препаратов. Результаты исследований CATIE и CUtLASS 1 ставят под сомнение представление о том, что типичные антипсихотики менее эффективны или хуже переносятся при шизофрении. И, наконец, высокопотенциальные антипсихотики значительно реже вызывают прибавку массы тела, чем большинство АВП. Так, у молиндона свойство вызывать увеличение массы тела выражено слабее, чем у других антипсихотиков первого поколения или у АВП. У некоторых пациентов ожирение и его последствия повышают отдаленный риск для здоровья значительно больше, чем ЭПС.

Тем не менее относительно низкий риск ЭПС и особенно поздней дискинезии, а также, возможно, более выраженное влияние на негативные и когнитивные симптомы сделали АВП более предпочтительными для длительного лечения психоза. Несмотря на указанные преимущества АВП, многие пациенты с шизофренией продолжают получать антипсихотики первого поколения и, по-видимому, будут принимать их, пока в нашем распоряжении не окажутся препараты, явно превосходящие их по своим качествам.

Типичные антипсихотики (D_2-антагонисты): обзор	
Эффективность	Шизофрения (позитивные симптомы) (показание, одобренное FDA) Синдром Туретта (пимозид; одобрен FDA) Мания (одобрен FDA только хлорпромазин) Психотическая депрессия (в сочетании с антидепрессантами) Лекарственный психоз Ажитация[a], тошнота, икота (нет одобрения FDA по этим показаниям, используется без рекомендации)
Побочные эффекты	ЭПС (более характерно для высокопотенциальных препаратов) ЗНС (редко) Сухость во рту, запоры, задержка мочи, седация, прибавка массы тела (более характерно для низкопотенциальных препаратов) Офтальмологические и дерматологические осложнения Удлинение интервала Q–T (тиоридазин)
Дозы и способы введения	Индивидуальное дозирование Начинают с 50–150 мг эквивалента хлорпромазина (см. табл. 4–2) при максимальной дозе 300–600 мг эквивалента хлорпромазина (например, 6–12 мг галоперидола)
Безопасность при передозировке	Угнетение ЦНС, гипотензия, изменения ЭКГ, ЭПС. Поддержание функций жизнедеятельности, промывание желудка. Не вызывать рвоту из-за риска аспирации
Лекарственные взаимодействия	Препараты, угнетающие ЦНС: ↑ седации Антациды: ↓ всасывания антипсихотика Карбамазепин: ↓ концентрации антипсихотиков СИОЗС: ↑ концентрации антипсихотиков Никотин: ↓ концентрации антипсихотиков Меперидин: ↑ седации, гипотензия β-блокаторы: ↑ гипотензии; могут ↑ концентрацию антипсихотиков и β-блокаторов ТЦА: могут ↑ концентрацию антипсихотиков и ТЦА Вальпроевая кислота: хлорпромазин может ↑ концентрацию вальпроевой кислоты

[a] Ажитация: FDA одобрило по этому показанию только оланзапин для внутримышечного введения.

Несмотря на то что пока не было получено доказательств превосходства одного антипсихотика над другим в эффективности, некоторые пациенты определенно лучше отвечают на один препарат, чем на другой. Как и в случае других классов психотропных препаратов, выбор типичного антипсихотика основан в большей степени на побочных эффектах, чем на других факторах. Низкопотенциальные препараты, например хлорпромазин, в меньшей степени вызывают ЭПС и в большей – седацию, прибавку массы тела и постуральную гипотензию, чем высокопотенциальные антипсихотики. С другой стороны, высокопотенциальные препараты, например галоперидол и флуфеназин, используются чаще, чем низкопотенциальные, несмотря на высокий риск

ЭПС. Антигистаминные и антихолинергические эффекты низкопотенциальных антипсихотиков могут значительно препятствовать повседневной деятельности у многих пациентов. Умение применять эти препараты состоит в выборе оптимального антипсихотика и устранении неизбежных побочных эффектов.

Побочные эффекты

Седация

Седация, которая часто сопровождается слабостью, может быть полезна на ранних этапах лечения, но нежелательна после улучшения состояния. Все антипсихотики могут вызывать седацию у определенных пациентов в определенных дозах, но в целом наибольшим седативным эффектом обладает хлорпромазин. Его седативный эффект часто крайне неприятен для здоровых добровольцев, даже после однократного приема 25 или 50 мг препарата, однако иногда этот эффект становится терапевтически ценным при психозе или расстройстве личности. Тиоридазин, хлорпротиксен и локсапин также часто проявляют относительно выраженные седативные свойства, тогда как другие высокопотенциальные антипсихотики менее седативны или вообще не вызывают седации. Согласно одной из стратегий терапии острых состояний, дозу антипсихотика постепенно повышают до уменьшения психотических проявлений; в этой ситуации развивается выраженная седация, которая требует последующего снижения дозы. При длительном лечении седация и слабость перекрываются с акинезией – побочным эффектом, который проявляется в инертности, отсутствии активности и недостатке спонтанных движений. Акинезия часто устраняется противопаркинсоническими препаратами; при снижении дозы она может редуцироваться без коррекции, но более медленно. При использовании антипсихотиков методом повышения дозы по мере необходимости (перорально или парентерально) седация, по всей видимости, становится основным эффектом, даже если желаемый эффект – уменьшение психотических проявлений. Как отмечалось ранее, для этой цели больше подходят бензодиазепины (например, лоразепам 1–2 мг). К сожалению, краткосрочное (или длительное) применение любого препарата по мере необходимости никогда не изучалось в качественных исследованиях.

Вегетативные эффекты

Все антипсихотики могут вызывать ортостатическую гипотензию, однако чаще и в большей степени она развивается под влиянием низкопотенциальных антипсихотиков, преимущественно хлорпромазина и тиоридазина. Наиболее предрасположены к гипотензии пожилые и соматически ослабленные больные. Все антипсихотики первого поколения также вызывают антихолинергические эффекты, которые наиболее типичны для тиоридазина, но также свойственны для хлорпромазина, мезоридазина (в США эти препараты боль-

ше не производят) и трифлуоперазина. У других препаратов антихолинергические эффекты менее выражены. Возможны сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, а также нечеткость зрения. При сочетании антипсихотиков с другими антихолинергическими препаратами (противопаркинсоническими или ТЦА) может развиваться делирий или парез кишечника. Запоры – более мягкая форма этого эффекта. Задержка эякуляции часто развивается на фоне тиоридазина и возможна на фоне других препаратов этого класса. Крайним выражением этого эффекта является импотенция. В связи с этим следует спрашивать пациента об изменениях в половой функции, поскольку пациент может стесняться рассказать о них самостоятельно.

Эндокринные эффекты

Непосредственный эффект типичных антипсихотиков – повышение уровня пролактина в крови. Этому эффекту посвящено множество публикаций. Предлагается даже оценивать уровень пролактина вместо определения концентрации антипсихотика. Однако использование показателей пролактина в качестве маркеров для подбора адекватной дозы антипсихотика в условиях стационара недостаточно изучено. В одном исследовании показано, что при низком уровне пролактина вероятность рецидива выше, чем при высоком. Гиперпролактинемия может сопровождаться увеличением молочных желез и галактореей как у женщин, так и у мужчин, а также быть причиной импотенции у мужчин и аменореи у женщин, что иногда наблюдается на фоне применения антипсихотиков. Для коррекции гиперпролактинемии можно использовать дофаминергические препараты, например амантадин (200–300 мг/сут.) или бромокриптин (7,5–15 мг/сут.).

Все антипсихотики могут вызывать прибавку массы тела, часто значительную. Пока неясно, насколько она обусловлена повышением аппетита или снижением активности. С наименьшей вероятностью повышает массу тела молиндон, причем при его применении возможно даже снижение массы тела; причины этого эффекта также неизвестны. Несмотря на то что все антипсихотики, кроме тиоридазина, обладают выраженным противорвотным эффектом, при их использовании иногда по невыясненным причинам может развиваться тошнота и рвота.

Офтальмологические и дерматологические осложнения

На фоне антипсихотиков (как и любых других препаратов) могут возникать разнообразные аллергические сыпи на коже, однако наиболее часто это связано с хлорпромазином. Хлорпромазин при длительном применении в высоких дозах может вызвать пигментацию областей, подвергающихся действию солнечного света, и отложение пигмента в глазном яблоке, в основном в заднем слое роговицы и передней части хрусталика. Такие отложения никогда не нарушают зрения, поэтому регулярных осмотров при помощи щелевой лампы не требуется. Тем не менее при снижении прозрачности

хрусталика, заметном при направлении света в глаз, необходимо регулярное обследование офтальмолога. Подобные отложения, возможно, связаны только с хлорпромазином, однако, предположительно, могут появляться и на фоне других препаратов. Пигментация сетчатки возможна только при использовании тиоридазина (и никогда на фоне его метаболита мезоридазина). В связи с тяжелыми и необратимыми изменениями зрения нельзя назначать тиоридазин в дозах свыше 800 мг/сут. Хлорпромазин часто вызывает фотосенсибилизацию кожи, что проявляется тяжелыми ожогами на открытых участках кожи после относительно непродолжительного (30–60 мин) пребывания на солнце. Солнцезащитные средства, содержащие *пара*-аминобензойную кислоту (ПАБК), которая отражает солнечные лучи, позволяют избежать этого эффекта. Другие антипсихотики также могут вызывать фотосенсибилизацию, поэтому при их использовании пациентам следует защищать кожу от прямого солнечного света. Фотосенсибилизацию лучше всего определять, осторожно увеличивая длительность пребывания на солнечном свете. Многие пациенты переносят солнечный свет нормально. Хлорпромазин не рекомендуется назначать пациентам, которые на работе или отдыхе много времени проводят на солнце. При длительном приеме хлорпромазина может развиваться синевато-серая или сиреневая пигментация кожи на доступных для солнечного света участках, которая может постепенно исчезать при отмене препарата.

Другие и редкие осложнения

Хлорпромазин и тиоридазин, а также, вероятно, и другие типичные антипсихотики могут вызывать агранулоцитоз. Частота этого явления невысока: предположительно 1 случай на 5000 пациентов, получающих эти препараты. Агранулоцитоз обычно проявляется в первые 3 месяца лечения. Поэтому частых или регулярных общих анализов крови не требуется. Тем не менее при появлении болей в горле и лихорадки в первые несколько месяцев лечения показан срочный анализ количества лейкоцитов, чтобы исключить это редкое, но тяжелое осложнение. Возможна лейкопения в пределах $3–4 \cdot 10^9$/л, которая в целом неопасна. В свою очередь, агранулоцитоз, который часто диагностируют при снижении числа лейкоцитов ниже $2 \cdot 10^9$/л и полиморфно-ядерных лейкоцитов до $0{,}5 \cdot 10^9$/л, крайне опасен и требует неотложной помощи гематолога. Очевидно, что при количестве лейкоцитов менее $3 \cdot 10^9$/л показана отмена препарата. Отдельные вопросы, связанные с агранулоцитозом на фоне клозапина, см. в разделе о клозапине ранее в этой главе.

На раннем этапе применения хлорпромазина относительно часто (в 2–3% случаев) наблюдалась аллергическая форма обструктивного гепатита, однако в последние годы это осложнение встречается значительно реже. Однако даже в прошлом, когда аллергический обструктивный гепатит развивался чаще, он протекал относительно мягко, был кратковременным и не приводил к некрозу или необратимому повреждению печени. На фоне других антипсихотиков нарушения функции печени столь редки, что можно считать отклонения в показателях функции печени на фоне этих препаратов вызванными

какими-либо интеркуррентными, не связанными с препаратом факторами. Такие отклонения, если они не тяжелые и не прогрессируют, не должны быть основанием для отмены эффективного антипсихотика, в котором нуждается пациент, несмотря на то что терапевты склонны необоснованно обвинять антипсихотики в нарушениях печеночных показателей.

На фоне лечения антипсихотиками могут развиваться судорожные расстройства, однако только промазин (не используется в настоящее время) вызывал их с относительно значимой частотой. Нам неизвестны надежные данные о сравнительном влиянии антипсихотиков на порог судорожной активности, но один из наших соавторов – Jonathan Cole – был склонен полагать, что в возникновении тех редких случаев судорожного синдрома, которые наблюдались в McLean Hospital при лечении больных психозом, были «повинны» локсапин и хлорпромазин. Мы также предполагаем, что высокопотенциальные препараты с меньшей вероятностью вызывают судорожные расстройства, чем другие типичные антипсихотики. Известно, что пациенты с диагностированной эпилепсией, которые получают антиконвульсанты, часто принимают антипсихотики без явных изменений частоты судорожных расстройств. Судорожные расстройства, связанные с клозапином, обсуждались ранее в этой главе.

У молодых соматически здоровых пациентов наблюдались случаи внезапной смерти на фоне антипсихотиков. Предполагаемые механизмы – удлинение интервала Q–T, пируэтная тахикардия (torsade de pointes), фибрилляция желудочков и аспирация пищи или рвотных масс во время больших эпилептических припадков (grand mal), однако в целом причины окончательно не установлены. В инструкциях для некоторых типичных антипсихотиков, в том числе тиоридазина, мезоридазина и дроперидола содержится соответствующее предупреждение. После его появления применение этих препаратов резко сократилось. Сообщается о случаях смерти пациентов в наблюдательных палатах в летние месяцы. Возможно, это связано с влиянием антипсихотиков на терморегуляцию. Поскольку случаи внезапной смерти наблюдались у пациентов молодого возраста с психическими расстройствами и до внедрения антипсихотиков в практику, связь этого явления с приемом препаратов не доказана. За последние 30 лет больше всего случаев внезапной смерти (4) зафиксировано при использовании тиоридазина, однако даже на фоне этого препарата подобное случается крайне редко. По результатам исследований, сфокусированных в основном на изменении интервала $Q–T_c$ при лечении АВП тиоридазином и его метаболитом мезоридазином (Серентилом), в инструкцию этих препаратов в 2000 г. внесено предупреждение об удлинении интервала $Q–T_c$. В связи с этим тиоридазин и мезоридазин редко используются в современной практике.

Неврологические эффекты

Несмотря на то что блокада дофаминовых рецепторов в полосатом теле считается основным механизмом развития всех неврологических побочных

эффектов антипсихотиков, а для их коррекции обычно применяют антихолинергические противопаркинсонические препараты, предполагаемый дисбаланс дофамина и ацетилхолина, возможно, только частично объясняет эти явления.

Дистония. Одна из наиболее ранних форм ЭПС – дистония, симптомы которой часто включают тонический спазм мышц языка, челюстей и шеи, обычно развивается в первые несколько часов или дней приема антипсихотика. Дистония может проявляться пугающим опистотонусом мышц всего тела с ригидностью мышц-разгибателей или ограничиваться только небольшой скованностью мышц языка. По данным одного небольшого исследования, дистония может развиваться при снижении, а не повышении концентрации антипсихотика в крови, что предполагает возможность связи дистонии в таких случаях с эффектом рикошета при ослаблении блокады дофаминовых рецепторов. В любом случае дистонию можно достаточно эффективно корректировать профилактическим приемом противопаркинсонических препаратов. Дистония редко возникает на фоне тиоридазина. Чаще дистония наблюдается у молодых мужчин, хотя может развиваться у пациентов обоего пола в любом возрасте.

При ее появлении дистонию можно быстро купировать внутривенными инъекциями противопаркинсонических препаратов (для парентерального введения доступны только дифенгидрамин и бензтропин) или более медленно при внутримышечном введении. По некоторым данным, разные препараты, например диазепам, амобарбитал и кофеин-бензоат натрия, и даже гипноз также облегчают это состояние. Когда дистония исчезает и пациент защищен пероральными противопаркинсоническими препаратами, можно продолжать прием вызвавшего дистонию антипсихотика без рецидива дистонии. Многие пациенты чувствуют себя увереннее при замене препарата. У некоторых пациентов на фоне депо-формы флуфеназина дистония повторяется при последующих инъекциях.

Окулогирные кризы, которые проявляются насильственным вращением глазных яблок (обычно вверх) традиционно классифицируются как дистония, однако они достаточно часто появляются (и повторяются) на более поздних этапах лечения, что нетипично для классической дистонии.

Псевдопаркинсонизм. Через непродолжительное время после начала лечения (обычно от 5 дней до 4 нед.) возможно развитие явлений паркинсонизма. В отличие от идиопатической болезни Паркинсона, тремор по типу скатывания пилюль наблюдается редко, но часто выявляется мышечная скованность, ригидность по типу зубчатого колеса, однообразная поза, маскообразное лицо и даже слюнотечение. Характерна микрография, что может помочь дифференцировать вызванный антипсихотиками тремор от сходных нарушений, связанных с литием. Изредка развивается очень тяжелая паркинсоническая ригидность, которая приводит к инвалидности и даже обездвиженности. В таких случаях иногда ошибочно диагностируют кататонию. Столь тяжелая ригидность медленно реагирует даже на высокие дозы противопаркинсонических препаратов, и для ее купирования может

потребоваться 2 нед. после отмены препарата. Часто при длительной поддерживающей терапии наблюдаются более мягкие формы псевдопаркинсонизма, усугубляющие связанную с шизофренией пассивность пациентов.

Акинезия. Акинезия (уменьшение спонтанных или произвольных движений) может наблюдаться на фоне поддерживающей терапии антипсихотиками при отсутствии признаков паркинсонизма. Регулярный грубый тремор также возможен в отсутствие других паркинсонических симптомов. Оба состояния корректируются либо противопаркинсоническими препаратами, либо уменьшением дозы антипсихотика.

Акинезию, так же как псевдопаркинсонизм и депрессию, можно ошибочно квалифицировать как негативные симптомы шизофрении. Один из способов отличить апатию и афазию, связанную с психозом, от неврологических побочных эффектов антипсихотиков – двухнедельный курс биперидена. Если негативные симптомы исчезают, то, вероятнее всего, они были связаны с побочными эффектами антипсихотиков, а не с основным заболеванием. В тех же целях можно провести курс терапии антидепрессантами при подозрении на депрессию.

По результатам работы, проведенной в McLean Hospital, селегилин (Элдеприл) – ИМАО типа В (ИМАО-В), который используется при обычном паркинсонизме, также эффективен в дозе 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с негативными симптомами шизофрении, принимающих антипсихотики. Терапия селегилином в дозах, не превышающих 10 мг/сут. (или 6 мг в форме пластыря), не требует специальной диеты, в отличие от неселективных ИМАО. Завершено плацебо-контролируемое исследование этого метода, в котором получены положительные результаты. Если селегилин «работает», трудно сказать, уменьшает ли он паркинсонические симптомы, депрессию или непосредственно устраняет негативные симптомы.

Акатизия. Акатизия (неусидчивость), вызванная антипсихотиками, – наименее понятное и наиболее тягостное из неврологических побочных эффектов этих препаратов. Проявления акатизии разнообразны: от неприятного субъективного ощущения мышечного дискомфорта до взбудораженности, отчаянного и дисфоричного хождения с рыданием и заламыванием рук. Между этими крайними проявлениями возможна утрата способности долго сидеть на одном месте, потребность стоять, ходить или постоянно менять положение тела. Акатизию иногда ошибочно принимают за психотическую ажитацию и неправильно лечат повышением дозы антипсихотика. Акатизия может развиваться даже после первой дозы антипсихотика, однако ее появление возможно в любое время в первые недели лечения.

Акатизия развивается на фоне тиоридазина и оланзапина, как и при терапии более старыми антипсихотиками, и даже при использовании клозапина и рисперидона. Акатизия хуже поддается коррекции антипаркинсоническими препаратами, чем другие неврологические побочные эффекты, и может быть препятствием для поддерживающей терапии, так как является основной причиной отказа пациента от продолжения лечения. По результатам исследований, пропранолол в дозе 30–120 мг/сут. иногда устраняет акатизию,

резистентную к антипаркинсоническим препаратам и бензодиазепинам, например лоразепаму. Эффективность пропранолола ставит под сомнение теорию о том, что в основе акатизии лежит блокада дофаминовых рецепторов.

Правильное, ритмичное раскачивание ногой (вниз-вверх и, реже, к себе и от себя) часто наблюдается на фоне антипсихотиков и, возможно (но не обязательно), является вариантом акатизии, однако некоторые считают его формой тремора. Пациенты часто не замечают этого симптома и не страдают от него.

Наилучший способ отличить акатизию – уточнить у пациента, откуда исходит неусидчивость: от мышц или от головы. В первом случае речь идет об акатизии, во втором – о проявлениях тревоги. Если возникают сомнения, то безопаснее считать расстройство акатизией, поскольку передозировка антипсихотика встречается значительно чаще, чем недостаточная доза для купирования тревоги.

Лекарственная терапия акатизии часто требует полипрагмазии. Некоторым пациентам помогают противопаркинсонические препараты, β-блокаторы и бензодиазепины, однако может потребоваться одновременное назначение нескольких препаратов. Также следует рассмотреть возможность снижения дозы антипсихотика.

Применение противопаркинсонических препаратов

В течение десятилетий продолжаются ожесточенные споры о профилактической противопаркинсонической терапии (Stanilla J.K., Simpson G.M., 1995). Многие опытные клиницисты считают, что при рутинном назначении противопаркинсонических средств всем пациентам, которые начинают (или возобновляют) прием антипсихотиков, улучшается переносимость препарата и предотвращаются тяжелые побочные эффекты. Другие полагают, что при совместном приеме антипсихотика и противопаркинсонического препарата может повыситься токсичность в сравнении с монотерапией антипсихотиком, и предлагают добавлять противопаркинсонические препараты только при появлении неврологических побочных эффектов.

По нашему мнению, получено достаточно доказательств того, что противопаркинсонические препараты устраняют неврологические побочные эффекты, чтобы применять их рутинно у пациентов с острым психозом моложе 45 лет, которые начинают прием антипсихотиков первого поколения, если нет противопоказаний для противопаркинсонических препаратов. В более редких случаях при осторожном дозировании антипсихотиков первого поколения (например, галоперидол 1–3 мг/сут.) профилактическое назначение противопаркинсонических препаратов не требуется. Если при лечении острых состояний профилактическая терапия противопаркинсоническими средствами не назначается, их следует использовать по мере необходимости. В течение периода от 4 нед. до 6 мес. после отмены антипсихотика противопаркинсонические препараты можно использовать только по мере необходимости или отменить полностью.

У некоторых пациентов (приблизительно у 15%) повторно развиваются неврологические побочные эффекты, но больше пациентов (приблизительно 30%) чувствуют себя лучше (меньше тревоги или заторможенности) при продолжении приема противопаркинсонических препаратов. Некоторые пациенты с хронической шизофренией желают отменить антипсихотическую терапию, однако настаивают на продолжении приема противопаркинсонических препаратов (Wojcik J., 1979). Крайне редко пациенты используют тригексифенидил или другие противопаркинсонические препараты, чтобы испытать подъем настроения, однако значительно больше пациентов лучше переносят антипсихотики в сочетании с противопаркинсоническими препаратами, чем без них. Редко возможно развитие антихолинергического делирия или пареза кишечника на фоне приема противопаркинсонических препаратов; более частые побочные эффекты – сухость во рту и нечеткость зрения.

Диапазоны доз противопаркинсонических препаратов приведены в таблице 4–5. Вероятно, если можно было бы определять концентрацию самого препарата или уровень антихолинергического действия радиорецепторным анализом, можно было бы подобрать дозу этих препаратов более точно. В настоящее время, если не уменьшаются неврологические эффекты и не развивается сухость во рту, можно осторожно повышать дозу даже выше, чем указано в инструкциях к препаратам, однако снижение дозы антипсихотика может быть более эффективно.

Считается, что большинство противопаркинсонических препаратов действует за счет антихолинергических эффектов и, возможно, эти средства не различаются между собой, однако в редких случаях мы наблюдали синдромы, которые устранялись только антихолинергическими антигистаминными препаратами дифенгидрамином или этопропазином. Пока нет ни одного руководства для врачей, основанного на данных сравнительных исследований. Возможно, дифенгидрамин оказывает больший седативный эффект, а тригексифенидил – несколько большее стимулирующее действие, тогда как бипериден (Акинетон) можно считать нейтральным в этом контексте (см. табл. 4–5). Амантадин, который, предположительно, действует как агонист дофаминовых рецепторов, можно применять в дозах 200–300 мг/сут. Возможно, амантадин не менее эффективен, чем антихолинергические противопаркинсонические препараты, но и не имеет бесспорных преимуществ. Толерантность к его антипаркинсоническим свойствам может быть более проблематичной, чем толерантность к антихолинергическим противопаркинсоническим препаратам. Тем не менее амантадин может быть полезен при галакторее, поскольку снижает уровень пролактина в крови. Несмотря на то что агонист дофаминовых рецепторов теоретически должен оказывать стимулирующее действие, пациенты иногда сообщают о седативном эффекте. Бромокриптин – еще один агонист дофаминовых рецепторов, который также исследовался при идиопатической болезни Паркинсона. Он может быть эффективен при лекарственном псевдопаркинсонизме и, по всей видимости, не усиливает симптомы психоза на фоне стабильных доз антипсихотиков. Систематических исследований L-дофы при псевдопаркинсонизме не про-

Таблица 4–5. Противопаркинсонические препараты: названия, формы выпуска и дозировки, диапазоны доз

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Стандартный диапазон доз, мг/сут.
В основном антихолинергические			
Бензтропин	Когентин[a]	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Раствор для инъекций: 1 мг/мл (2 мл в ампуле)	2–6
Бипериден	Акинетон	Таблетки (гидрохлорид): 2 мг	2–8
Дифенгидрамин	Бенадрил[b]	Таблетки: 25 мг Капсулы: 25; 50 мг Эликсир и сироп: 12,5 мг/5 мл (флаконы 120 и 480 мл) Раствор для инъекций: 50 мг/мл (флаконы 1 мл, содержащие однократную дозу; многодозовые флаконы 10 мл; шприц 1 мл)	50–300
Тригексифенидил	Артан[b]	Таблетки: 2; 5 мг Эликсир: 2 мг/5 мл (флаконы 480 мл)	4–15
Дофаминергические			
Амантадин	Симметрел[b]	Таблетки и капсулы: 100 мг Сироп: 50 мг/5 мл (флаконы 480 мл)	100–300

[a] В таблетках доступен только дженерик.

[b] Доступен как дженерик.

водилось. Предполагается, что этот препарат действует очень медленно и может усиливать психоз. В целом стандартные противопаркинсонические препараты не влияют на психоз: в нескольких контролируемых исследованиях не обнаружено различия между сочетанием антипсихотиков с противопаркинсоническими препаратами и монотерапией антипсихотиками.

Вследствие антихолинергических эффектов противопаркинсонические препараты могут вызывать когнитивные нарушения у психически здоровых людей и пациентов с шизофренией. Степень и клиническое значение этих эффектов неясны, однако возможно, что легкие расстройства когнитивной функции, вызванные антихолинергическими препаратами, могут быть незаметны у пациентов, которые уже имеют когнитивные нарушения или находятся в состоянии седации. Необходимо помнить, что у пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона может развиться делирий при высоких дозах любых противопаркинсонических препаратов, в том числе амантадина, и при повышении дозы необходимо наблюдать за признаками органических расстройств.

Стоит упомянуть о двух новейших противопаркинсонических препаратах. Прамипексол (Мирапекс) и ропинирол (РеКвип) представляют новый класс агонистов дофаминовых рецепторов. Прамипексол был изучен в качестве средства лечения депрессии и психоза, однако единственное одобренное FDA показание – болезнь Паркинсона. Несмотря на то что наш опыт применения этих препаратов ограничен, мы наблюдали пациентов с шизофренией, которые отвечали на противопаркинсоническое действие этих препаратов в низких дозах без усиления психотических симптомов (<1 мг прамипексола в сутки). Получены доказательства того, что эти агонисты дофаминовых рецепторов могут быть эффективны при негативных симптомах шизофрении. Одна из проблем применения прамипексола и ропинирола – их достаточно высокая стоимость, и сторонние организации, например Medicare, обычно не компенсируют затраты на их применение при лекарственном паркинсонизме. Другая проблема заключается в том, что агонисты дофаминовых рецепторов вызывают зрительные галлюцинации у некоторых пациентов: приблизительно у 3% пациентов с болезнью Паркинсона наблюдаются зрительные галлюцинации на фоне агонистов дофаминовых рецепторов.

Поздняя дискинезия

У некоторых пациентов на фоне антипсихотиков развиваются аномальные непроизвольные неритмичные хореиформные или атетоидные движения. Эти движения чаще всего включают действия языком (подергивания, волнообразные движения, скручивание или протрузию языка) или пальцами (хореиформные движения или сжатие). В различных сочетаниях могут наблюдаться жевание или движения челюстей вбок, сжимание губ, гримасы, кривошея (в том числе синдром retrocollis), скручивание туловища, толкающие движения тазом, храпящие звуки при дыхании, атетоидные движения руками или только плечами, а также разнообразные движения пальцев ног,

голеней и бедер. Иногда их трудно отличить от манерности при шизофрении и практически невозможно дифференцировать только на основании их феноменологии от других дискинезий с более редкой этиологией.

При типичных двигательных нарушениях, описанных выше, состояние квалифицируется как *поздняя дискинезия*. При размашистых атетоидных дистонических движениях и застывших гримасах или положениях шеи, рук или туловища состояние считают *поздней дистонией*, которая переносится тяжелее и чаще приводит к инвалидизации. Атетоидные дистонические движения часто сопутствуют более типичным движениям языка и губ при поздней дискинезии. Поздняя дистония чаще устраняется противопаркинсоническими препаратами, чем типичная поздняя дискинезия. Также возможна *поздняя акатизия* – синдром вынужденной неусидчивости, который сохраняется длительное время после отмены антипсихотика. Это явление наблюдается даже реже, чем поздняя дистония. Также описан так называемый *поздний синдром Туретта*.

Тяжесть поздней дискинезии может варьировать от минимальных движений языка и пальцев до высокоамплитудных, инвалидизирующих, деформирующих движений. В большинстве случаев двигательные нарушения незначительны и незаметны для пациента и его родственников, либо не привлекают особого внимания, так как воспринимаются как легкие тики или неусидчивость. Даже в очевидных случаях дискинезия часто не приводит к каким-либо последствиям. Лишь приблизительно в 3% случаев дискинезия выражена насколько, что препятствует социальной и бытовой активности. Большинство пациентов и их родственников, по наблюдениям в Клинике поздней дискинезии в McLean Hospital, более обеспокоены возможными более тяжелыми последствиями легкой дискинезии, чем движениями, которые наблюдаются на момент консультации.

В настоящее время невозможно предсказать, у кого из пациентов разовьется дискинезия и в какой форме – ранняя или поздняя, легкая или тяжелая. Тем не менее, по последним данным, частота развития дискинезии составляет 4–7% в год в первые 5 лет применения антипсихотиков первого поколения, с повышением риска в возрасте старше 55 лет и при аффективных расстройствах (Cole J.O. et al., 1992; Jeste D.V. et al., 1995). При длительной госпитализации у пациентов с психозом распространенность дискинезии достигает 20–40%. В единичных случаях стойкая дискинезия может развиваться уже через несколько недель лечения антипсихотиками, однако в целом терапия антипсихотиками в пределах первых 6 месяцев считается безопасной в этом отношении. По нашему опыту, приблизительно у половины пациентов, у которых развилась явная дискинезия, это явление манифестировало на фоне стабильных поддерживающих доз, тогда как приблизительно у одной четверти двигательные нарушения впервые проявлялись при снижении дозы или отмене препарата (скрытая дискинезия). После отмены антипсихотика дискинезия может редуцироваться быстро, но может и сохраняться на протяжении недель, месяцев или лет. Иногда дискинезия спонтанно исчезает даже на фоне стабильных поддерживающих доз антипсихотика. Частота

дискинезии достаточно высока у людей, которые не принимали антипсихотики (1–5% с увеличением с возрастом), поэтому не любая дискинезия, возникшая на фоне антипсихотика, связана с препаратом. К сожалению, невозможно отличить идиопатические случаи. Также не выделены факторы терапии, которые бесспорно связаны с дискинезией. Продолжительность антипсихотической терапии в большей степени коррелирует с дискинезией, чем суммарная доза.

Нет явных доказательств того, что какие-либо из антипсихотиков первого поколения реже вызывают позднюю дискинезию, чем другие. Клозапин вызывает позднюю дискинезию значительно реже, чем другие препараты; для рисперидона этот показатель не установлен. На основании данных фундаментальных исследований об избыточной пролиферации дофаминовых рецепторов под действием антипсихотиков у лабораторных животных сделан вывод о том, что тиоридазин и молиндон реже вызывают позднюю дискинезию, чем другие антипсихотики. Тем не менее мы наблюдали несколько случаев поздней дискинезии при лечении исключительно или преимущественно тиоридазином и 2 подобных случая на фоне применения преимущественно молиндона. Мы также наблюдали пациента, который в течение многих лет получал различные антипсихотики, а затем у него развилась поздняя дискинезия после 1 года монотерапии рисперидоном. По нашему опыту, периоды отмены антипсихотиков не влияют на развитие поздней дискинезии, и применение лития не замедляет появление дискинезии.

Применение противопаркинсонических препаратов для коррекции поздней дискинезии – более сложный вопрос. В двух когортах по 100 пациентов, обследованных в McLean Hospital по поводу недавно развившейся поздней дискинезии, количество месяцев приема противопаркинсонических препаратов коррелировало с более медленным развитием расстройства; эти результаты были воспроизведены в обеих когортах. Напротив, по данным D.V.Jeste с соавт. (1995), в группе пожилых больных, которым обычно избегают назначать антипсихотики, применение противопаркинсонических препаратов было связано с повышением риска поздней дискинезии. В работе J.M.Kane и T.H.McGlashan (1995) обнаружено, что пациенты с тяжелыми неврологическими побочными эффектами антипсихотиков характеризуются высоким риском развития поздней дискинезии. Противопаркинсонические препараты явно усиливают дискинезию. Мы интерпретируем эти противоречивые данные следующим образом: профилактическое применение противопаркинсонических препаратов у пациентов молодого возраста безопасно и может предотвращать развитие поздней дискинезии, тогда как тяжелые неврологические побочные эффекты и пожилой возраст в сочетании с применением противопаркинсонических препаратов могут быть факторами повышенного риска поздней дискинезии. Таким образом, врачу следует тщательно взвесить пользу и риск лечения антипсихотиками, если предполагаемая продолжительность терапии больше нескольких месяцев. Этот вопрос следует обсудить с пациентом и его родственниками, если нет веских оснований этого не делать. В любом случае это должно быть зафиксировано

в медицинских документах, а при появлении первых признаков дискинезии следует повторно обсудить ситуацию (подробнее об этом вопросе см. гл. 1 «Общие принципы психофармакотерапии»).

В длительных (от 2 до 10 лет) исследованиях показано, что поздняя дискинезия в целом не прогрессирует и со временем может ослабевать или исчезать даже на фоне продолжающейся терапии антипсихотиками. Часто при хронических психозах лучшая тактика – продолжать прием антипсихотика, однако в каждом случае это решение должно приниматься в зависимости от клинической ситуации.

Пока не существует эффективного или стандартного лечения поздней дискинезии. Часто рекомендуют медленно снижать дозу антипсихотика, либо добавить литий, также есть сторонники применения резерпина. Иногда советуют сменить антипсихотик. В ряде небольших исследований показано, что витамин Е в дозе 400 МЕ 3 раза в день постепенно ослабляет позднюю дискинезию, особенно если ее длительность не превышает 5 лет (Adler L. et al., 1993; Gardos G., Cole J., 1995). Более высокие дозы витамина Е вызывают диарею.

В отдельных небольших исследованиях позднюю дискинезию пытались корректировать разными неожиданными способами. Один из наиболее интересных подходов – буспирон в высоких дозах (Moss L.E. et al., 1992). Клозапин является единственным препаратом, эффективность которого при поздней дискинезии подтверждена (несколько контролируемых исследований) (Gardos G., Cole J., 1995; Louzã M.R., Bassitt D.P., 2005). Несмотря на большое число исследований клозапина, невозможно предсказать, улучшится ли состояние пациента, и если да, то насколько быстро. Также неизвестно, уменьшается ли поздняя дискинезия на фоне клозапина за счет действия самого препарата или за счет отмены антипсихотика первого поколения. Интересной возможностью лечения поздней дискинезии представляется применение габапентина. В одном исследовании показано, что габапентин в дозе 900–1800 мг редуцировал позднюю дискинезию в группе пациентов с аффективными расстройствами, получавших антипсихотики первого поколения (Hardoy M.C. et al., 1999).

Поздняя дискинезия – состояние, в значительной степени гетерогенное по ответу на лекарственную терапию. Несмотря на то что это расстройство, предположительно, связано с гиперактивностью дофаминергической системы и, следовательно, должно подавляться дофаминоблокирующими препаратами и усиливаться антихолинергическими противопаркинсоническими препаратами, но у некоторых пациентов наблюдается противоположный эффект. Кроме того, как ни парадоксально, псевдопаркинсонизм часто сопутствует дискинезии. Во многих случаях бензодиазепины частично уменьшают дискинетические движения. Также применялось большое количество других препаратов, влияющих на ЦНС, которые иногда были эффективны. К счастью, большинство случаев дискинезии достаточно легкие, чтобы требовать специального лечения. При необходимости фармакологической коррекции клозапин представляется наиболее эффективным, но потенциально опасным

средством; витамин Е эффективен и безвреден. Оланзапин требует дальнейших исследований. Помимо этого, часто врач и пациент разрабатывают индивидуальные схемы лечения, которые со временем действуют.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни осложнение терапии антипсихотиками. Приводятся разные показатели частоты этого синдрома, которые варьируют от 0,7 до 2,4%, однако наиболее правдоподобным представляется 1% из всех пациентов, получающих антипсихотики. Несмотря на то что в разных публикациях используются различные диагностические критерии ЗНС, общепризнано, что ЗНС всегда протекает с гипертермией, тяжелыми ЭПС и вегетативными нарушениями. Операциональные критерии ЗНС, которые в настоящее время используются в McLean Hospital, представлены в таблице 4–6. Там же представлен подробный перечень симптомов, которые могут наблюдаться при ЗНС (см. также гл. 10 «Терапия в отделениях неотложной помощи»).

Ошибочная диагностика возможна, когда гипертермия вызвана одновременно инфекцией и псевдопаркинсонизмом, однако тяжелая ригидность мышц, которая часто наблюдается при ЗНС, редко сопровождает инфекции. Концентрация креатинкиназы в сыворотке может быть повышена при внутримышечных инъекциях или насильственной фиксации, однако редко превышает 1000 МЕ/мл. Антипсихотики могут нарушать функцию центра терморегуляции в головном мозге, что может вызвать тепловой удар, особенно в жаркую погоду в закрытых помещениях, при этом отсутствуют другие

Таблица 4–6. Операциональные диагностические критерии ЗНС

Для точной постановки диагноза необходимо наличие 3 признаков:

1. Гипертермия: температура в ротовой полости не менее 38,0°C в отсутствие других причин
2. Тяжелые экстрапирамидные нарушения, которые характеризуются двумя или более из следующих признаков: пластическая ригидность мышц, выраженный симптом зубчатого колеса, сиалорея, окулогирный криз, синдром retrocollis, опистотонус, тризм, дисфагия, хореиформные движения, шаркающая походка и сгибательно-разгибательные позы
3. Вегетативные нарушения, которые характеризуются двумя или более симптомами из следующих: артериальная гипертензия (повышение диастолического давления не менее чем на 20 мм выше исходного), тахикардия (повышение ЧСС не менее чем на 30 уд./мин), выраженная потливость и недержание мочи

При ретроспективной диагностике, если нет данных об одном из перечисленных выше признаков, допускается предположительный диагноз, если остальные два критерия точно выполняются и присутствует один из следующих признаков:
1) нарушение сознания, которое проявляется как делирий, мутизм, ступор или кома; 2) лейкоцитоз ($>15 \cdot 10^9$/л); 3) уровень креатинкиназы в сыворотке выше 1000 МЕ/мл

проявления ЗНС. Вызванная антипсихотиками кататония, фактически тяжелая паркинсоническая ригидность, может протекать в отсутствие лихорадки.

ЗНС чаще всего манифестирует в пределах 1–3 дней на фоне приема антипсихотика. Во многих случаях состояние развивается в первую неделю, в большинстве случаев – в первый месяц лечения антипсихотиками. Получены некоторые свидетельства того, что комбинация с литием повышает вероятность ЗНС. ЗНС наблюдается на фоне всех широко применяемых антипсихотиков, однако тиоридазин, возможно, вызывает его реже других препаратов. Доза, по-видимому, не имеет решающего значения, однако низкие дозы, возможно, более безопасны. Не доказано, что антипсихотики в депо-форме чаще вызывают ЗНС, однако их продолжительное действие приводит к двукратному увеличению продолжительности синдрома (Glazer W.M., Kane J.M., 1992).

Оптимальное лечение предполагает раннее выявление, отмену антипсихотиков и (при средней тяжести или тяжелом ЗНС) быструю доставку в медицинское учреждение. Агонист дофамина бромокриптин в дозе 5 мг каждые 4 часа часто уменьшает мышечную ригидность и лихорадку. В отделениях реанимации применяется дантролен, чтобы устранить мышечные спазмы. Антихолинергические противопаркинсонические препараты, вероятнее всего, неэффективны. Показано симптоматическое лечение (например, охлаждение тела).

Синдром может возобновиться после временной стабилизации состояния, поэтому пациент должен находиться под пристальным наблюдением в течение месяца. В этот период необходимо избегать назначения антипсихотиков.

Мы успешно применяли ЭСТ при длительных маниях у пациентов, которые недавно перенесли ЗНС.

У некоторых, но не у всех пациентов можно осторожно возобновить прием антипсихотиков в значительно более низких дозах. Не выяснено, безопаснее ли тиоридазин одной четверти дозы препарата, вызвавщего ЗНС. Целесообразно избегать депо-форм препаратов у пациентов с ЗНС в анамнезе.

Инъекционные антипсихотические препараты пролонгированного действия

Многим больным шизофренией и БАР трудно сохранять приверженность лечению препаратами, принимаемыми внутрь. В сравнительном исследовании CATIE и STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) более 75% пациентов в конце концов прервали терапию пероральными препаратами. И для некоторых больных инъекционные формы пролонгированного действия (ИФПД) могли бы составить альтернативу ежедневно принимаемым пероральным препаратам. Основное преимущество ИФПД состоит в том, что их необходимо вводить только 1 или 2 раза в месяц. С другой стороны, они имеют и недостатки, такие как высокая стоимость, болезненность в месте инъекции, неудобство, связанное с необходимостью регулярно приходить для выполнения инъекции, а также устойчивость побочных эффектов.

Галоперидол депо является пока еще часто применяемой ИФПД. Ее можно назначать в качестве альтернативы флуфеназину депо. Галоперидол депо имеет довольно большой период полувыведения, что позволяет выполнять инъекции с интервалами 4 нед. Если допустить, что 60–70 мг принятого внутрь галоперидола всасываются в кишечнике и не разрушаются печенью, то количество препарата, необходимое для ежемесячных инъекций, должно в 20 раз превышать суточную дозу, принимаемую внутрь. Если пациент принимает галоперидол внутрь в дозе 10 мг/сут., то доза галоперидола деканоата для внутримышечных инъекций должна составить 200 мг/мес. Сравнительные дозы при пересчете на флуфеназин значительно ниже и составляют 12,5 мг (0,5 мл) деканоата каждые 3 недели для пациентов, принимающих флуфеназин в дозе 10 мг/сут. внутрь. Мы полагаем, что дозы галоперидола деканоата, рассчитываемые по пероральной дозе, окажутся ниже.

Исследования, проводимые для разработки режима дозирования галоперидола деканоата, показывают, что частота обострений шизофрении у больных, получающих 50 или 100 мг этого препарата каждые 4 недели, лишь незначительно превосходит частоту обострений при приеме галоперидола деканоата в дозе 200 мг каждые 4 недели. Дозы 25 мг явно недостаточно для устранения психотической симптоматики. По данным нескольких сравнительных контролируемых клинических испытаний депо препаратов, обе инъекционные формы галоперидола деканоата незначительно превосходили другие препараты по эффективности и несколько реже вызывали ЭПС. В сравнительных исследованиях оральной и депо-формы галоперидола частота побочных эффектов при применении депо-формы была меньше; при испытании флуфеназина отмечена обратная картина. Врачу, которому часто приходится назначать депо-формы антипсихотиков, по-видимому, следует в некоторых случаях попробовать назначить галоперидол депо, чтобы иметь представление о его свойствах и о том, как этот препарат воспринимают пациенты.

Доступны ИФПД нескольких АВП. ИФПД рисперидона (Риспердал Конста) была одобрена в 2003 г. для поддерживающей терапии при шизофрении. Базовые исследования ИФПД рисперидона в дозе 25 мг, вводимой каждые 2 недели в течение 12 нед., показали, что активный препарат почти в 3 раза превосходит инъекции плацебо и вызывает улучшение состояния пациентов при оценке по стандартной шкале позитивных и негативных симптомов. С тех пор целый ряд контролируемых исследований ИФПД рисперидона в дозе 25–75 мг каждые 2 недели показал, что его инъекционная форма эффективна и, по-видимому, несколько лучше переносится пациентами, чем пероральная. Так, частота появления ЭПС, включая позднюю дискинезию, при лечении ИФПД, возможно, ниже, чем при лечении пероральной формой этого препарата (Ranier M.K., 2008). В клинических испытаниях, длившихся 1 год, поздняя дискинезия при лечении ИФПД рисперидона возникла примерно в 1% случаев, что не превышает и, по-видимому, даже ниже частоты этого осложнения при лечении пероральной формой препарата. Кроме того, частота поздней

дискинезии при лечении ИФПД рисперидона значимо ниже, чем при применении галоперидола деканоата и флуфеназина деканоата. С другой стороны, ИФПД рисперидона стоит существенно дороже по сравнению с пероральной формой этого препарата, и для некоторых исходов (например, более короткий период пребывания в стационаре и уменьшение общего количества расходов, связанных с лечением) результаты оказались неоднозначными при сравнении с пероральной формой препарата (Taylor D. et al., 2009a, 2009b).

ИФПД палиперидона (Инвега Сустенна) была одобрена FDA в июле 2009 г. для поддерживающей терапии шизофрении. Инъекции палиперидона пальмитата делают 1 раз в месяц, и по эффективности его ИФПД приближаются к препарату Риспердал Конста. Лечение начинают с назначения двух последовательных инъекций в дельтовидную мышцу с интервалом 1 нед. Начальная доза в типичных случаях составляет 234 мг в 1-й день и 156 мг на 8-й день (Hu R.J., 2009).

ИФПД оланзапина памоата (Заласта) оказалась эффективной при назначении 1 или 2 раза в месяц в качестве поддерживающей терапии при шизофрении. По данным одного 24-недельного исследования, результаты введения 150 или 300 мг оланзапина памоата каждые 2 недели или 405 мг каждые 4 недели были сравнимы по эффективности с оланзапином, принимаемым внутрь в дозе 10–20 мг/сут. Аналогично в открытом исследовании длительностью 160 нед., в котором изучались отдаленные результаты лечения оланзапином, было отмечено, что ИФПД оланзапина существенно отличаются от оланзапина, принимаемого внутрь. В частности, лечение реже приходилось прерывать, оно реже вызывало более чем 7% увеличение массы тела и, возможно, реже вызывала ЭПС (Mitchell M. et al., 2013). Основная трудность, с которой сталкивались при лечении ИФПД оланзапина, состояла в повышенном риске синдрома постинъекционного делирия/седации. Случайная инъекция в просвет сосуда может вызвать длительную чрезмерную седацию и делирий. По сводным данным всех исследований оланзапина, этот синдром наблюдался примерно у 1,4% пациентов; его клинические проявления варьируют от легкой спутанности сознания до комы. Во всех случаях наступило выздоровление, но иногда для этого требовалось от нескольких дней до нескольких недель. Внимательное выполнение инъекций оланзапина памоата позволяет еще больше снизить риск синдрома постинъекционного делирия/седации. Таким образом, ИФПД оланзапина целесообразно назначать пациентам, для которых удобны инъекции 1 раз в месяц и у которых таблетированная форма оланзапина оказалась наиболее эффективной, или у которых отмечается непереносимость ИФПД других препаратов.

Арипипразол (Абилифай Мейнтена), одобренный FDA в марте 2013 г., дополнил список других ИФПД АВП. В фазе III клинических испытаний частота рецидивов шизофрении у пациентов, ежемесячно получавших ИФПД арипипразола, оказалась в 4 раза ниже по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (Potkin S.G. et al., 2013). У больных, которые получали ежемесячные инъекции арипипразола, частота рецидивов составила 10%, в то время как у пациентов, которым выполнялись инъекции физио-

логического раствора, этот показатель составил 40%. По частоте появления ЭПС опытная группа существенно не отличалась от группы, получавшей плацебо, но в опытной группе чаще наблюдались случаи паркинсонизма (8,3%), чем в контрольной, получавшей плацебо (3%). По способности вызывать увеличение массы тела при наблюдении за пациентами в течение 1 года обе группы также были сравнимы. Терапевтическая концентрация в крови при введении ИФПД арипипразола достигается в течение 1–2 нед. Так что, начиная лечение ИФПД арипипразола, мы рекомендуем пациентам после внутримышечной инъекции 400 или 300 мг ИФПД продолжать прием арипипразола внутрь в обычной для них дозе в течение 1 нед., затем на 2-й неделе снизить дозу арипипразола, принимаемого внутрь, в 2 раза и только на 3-й неделе прекратить его прием.

Для лечения ИФПД выбирают препарат, который был эффективен при приеме внутрь. Так, если пациентам, которые ответили на лечение таблетированной формой палиперидона и у которых она не вызвала симптомов непереносимости, трудно строго придерживаться схемы лечения, то им лучше всего перейти на ИФПД палиперидона. Таким же образом, пациентам, ответившим на терапию арипипразолом, лучше придерживаться ИФПД арипипразола. Но, с другой стороны, многие пациенты, которым назначена таблетированная форма рисперидона, предпочтут ИФПД палиперидона, которую вводят 1 раз в месяц, инъекционной форме рисперидона, которую необходимо вводить 2 раза в месяц. С точки зрения побочных эффектов, особенно ЭПС, ИФПД АВП лучше переносятся, чем галоперидол депо и флуфеназин депо. Однако, как уже сообщалось в этой главе, стоимость ИФПД АВП, например палиперидона и оланзапина, может в 10 раз превосходить стоимость ИФПД препаратов первого поколения, например галоперидола деканоата. Так что, если по соображениям лучшей переносимости более предпочтительны ИФПД АВП, то по соображениям стоимости при выборе препарата предпочтение нередко отдают антипсихотикам первого поколения. Убедительных данных о том, что ИФПД АВП превосходят депо-формы антипсихотиков первого поколения по эффективности в целом и по способности предупреждать обострения шизофрении, нет.

Вспомогательная терапия негативных и когнитивных симптомов

Негативные, или дефицитарные, симптомы составляют значительную часть клинических проявлений шизофрении. Такие симптомы, как уплощение аффекта, социальное отчуждение, нарушение исполнительной функции, ангедония, бедность речи и скудность мышления могут быть более инвалидизирующими для больного шизофренией, чем позитивные симптомы. Некоторые авторы полагают, что негативные симптомы во многом обусловлены нежелательными эффектами антипсихотиков первого поколения, хотя эти симптомы были описаны в литературе более 100 лет назад, т.е. когда нейролептиков еще не было.

Патофизиология негативных симптомов не ясна. Согласно одной из теорий, которая получила популярность в последние годы, причиной негативных симптомов является относительная недостаточность дофамина в префронтальной коре. Описан благоприятный эффект от лечения шизофрении леводопой, амфетамином, амантадином и бромокриптином. Однако по другим данным эти агонисты дофаминергических рецепторов неэффективны (Silver H., Geraisy N., 1995). Применение указанных препаратов может усугубить психоз у некоторых пациентов. Тем не менее эти стимуляторы в течение многих лет применяются в малых дозах для уменьшения седативного эффекта и недомогания, ассоциированных с лечением антипсихотиками первого поколения и клозапином, и случаи усиления проявлений психоза наблюдаются не столь часто, как можно было бы ожидать. Другим подтверждением роли дофаминергической системы является применение селегилина, обладающего дофаминергическим действием, при лечении антипсихотиками первого поколения. J.A. Bodkin и соавт. (1996) в исследовании, проведенном на 21 больном шизофренией и шизоаффективным расстройством, показали, что селегилин, назначаемый в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение более 6 нед., значительно улучшает состояние больных с негативными симптомами и ЭПС, не оказывая влияния на позитивные симптомы. При столь низких дозах не приходится ожидать существенного взаимодействия с препаратами второго поколения, серотонинергическими антипсихотиками, но соблюдать осторожность, тем не менее, необходимо. Наконец антипсихотики первого поколения в малых дозах фактически могут повысить содержание дофамина в синапсах за счет стимуляции пресинаптических дофаминовых ауторецепторов и большего высвобождения дофамина. Описаны единичные случаи как усугубления позитивных, так и уменьшения негативных симптомов при лечении малыми дозами антипсихотиков. Амисульприд, блокатор дофаминовых рецепторов, являющийся производным бензамида с антипсихотическим действием, который пока недоступен в США, как показали исследования с плацебо-контролем, в малых дозах вызывает значительную положительную динамику в негативных симптомах у больных шизофренией (Boyer P. et al., 1995). В более высоких дозах амисульприд и антипсихотики первого поколения могут усугубить негативные симптомы за счет снижения тонуса дофаминергических структур по всей префронтальной коре.

FDA и Национальный институт психического здоровья (NIMH) предпринимали попытки улучшить лечение пациентов с негативной симптоматикой, учитывая, что она имеет прямое отношение к инвалидизации больных шизофренией. В исследовании MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) рассматриваются возможности идентификации когнитивного дефицита и разработки более совершенных инструментов оценки когнитивной функции больных шизофренией, а также проведены клинические испытания новых препаратов, действие которых нацелено на улучшение когнитивной функции. В настоящее время апробируется целый ряд перспективных препаратов для лечения больных шизофренией с когнитивным дефицитом. Среди этих препаратов следует особо отметить

агонисты субтипов ацетилхолиновых рецепторов. Так, исследование влияния агонистов α_7-никотиновых рецепторов на когнитивные симптомы дало многообещающие результаты. В частности, агонист α_7-рецепторов DMXB-A в предварительном исследовании, проведенном на 12 больных шизофренией, вызывал значительное улучшение когнитивной функции (Green M.F., 2007). С другой стороны, один из препаратов, ингибитор ацетилхолинэстеразы галантамин оказывал благоприятный эффект в некоторых, хотя и не всех, исследованиях эффективности лечения когнитивного дефицита (Gray J.A., Roth B.L., 2007). В то же время ривастигмин и донепезил не оказывали существенного эффекта при назначении в качестве вспомогательного препарата для лечения когнитивного дефицита.

Норадренергическая нейротрансмиссия, по-видимому, также играет важную роль в когнитивной функции. Агонисты α_2-адренорецепторов, такие как гуанфацин и клонидин, в небольшом исследовании вызывали улучшение когнитивной функции (Friedman J.I. et al., 2001). Исследования гуанфацина и его способности улучшать когнитивную функцию при шизофрении продолжаются. Выбор этого препарата объясняется тем, что по сравнению с клонидином его применение связано с меньшим риском вызывать артериальную гипотензию.

Роли серотонина в патофизиологии позитивных и негативных симптомов стали уделять значительное внимание после того, как была показана эффективность клозапина. Как уже говорилось, для всех представителей АВП характерно более высокое значение отношения сродства к рецепторам 5-HT_2/D_2, чем для антипсихотиков первого поколения. Одни агонисты 5-HT_2-рецепторов, такие как диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), вызывают галлюцинации, другие – психоз, в то время как антагонисты 5-HT_2-рецепторов уменьшают проявления психоза. Хотя серотонин, возможно, и воздействует на функцию дофаминовых рецепторов, оказывая в результате благоприятный эффект на позитивную симптоматику при шизофрении и иногда усугубляя ЭПС, серотонинергические препараты помогают и при негативных симптомах. Все АВП обладают свойством уменьшать негативные симптомы, и этот эффект, как полагают, обусловлен их антагонизмом в отношении 5-HT_2-рецепторов. Представляет интерес сообщение о свойстве миртазапина уменьшать негативные симптомы у больных шизофренией, которые принимают галоперидол (Berk M. et al., 2001). Кроме того, результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что СИОЗС могут положительно сказаться на динамике негативных симптомов при шизофрении. Так, E.Spina и соавт. (1994) в плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 34 больных шизофренией, обнаружили, что добавление флуоксетина к терапии антипсихотиками первого поколения существенно уменьшило негативные симптомы. Сходным образом, пароксетин в дозе 30 мг/сут. оказался эффективным в уменьшении негативных симптомов (Jockers-Scherübl M.C. et al., 2005). Однако СИОЗС могут также усилить токсичность антипсихотиков первого поколения и АВП из-за конкурентного ингибирования активности фермента 2D6 цитохрома P450. Мы иногда

применяли сертралин в дозе 50–100 мг/сут. в качестве вспомогательного средства для уменьшения негативных симптомов с умеренно выраженным положительным эффектом. По данным литературы, при негативных симптомах эффективен также целый ряд других антидепрессантов, включая трансдермальную форму селегилина (Bodkin J.A. et al., 2005), миртазапин (Zoccali R. et al., 2004), метод транскраниальной магнитной стимуляции (Jin Y. et al., 2006). Однако перечисленные средства не были изучены в тщательно спланированных контролируемых исследованиях, а когда такие исследования все же проводились, как, например, в случае миртазапина (Berk M. et al., 2009), эффективность их была сомнительной.

Возможно, определенную роль при негативных и позитивных симптомах при шизофрении играет также глутаматергическая система. Антагонисты NMDA-рецепторов, такие как фенциклидин и кетамин, вызывают не только позитивные симптомы психоза, но и негативные симптомы, а также когнитивные нарушения. Таким образом, в настоящее время изучается возможность применения препаратов, модулирующих активность глутаматергических рецепторов, для лечения больных шизофренией с негативными и когнитивными симптомами (Webber M.A., Marder S.R., 2008). Из наиболее перспективных препаратов, которые были идентифицированы в исследовании MATRICS, можно отметить аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов (ампакины). Один такой модулятор CX-516 проявил смешанный эффект при когнитивных симптомах у больных шизофренией (Goff D.C. et al., 2008). Другой тип глутаматергических средств оказывает прямое действие на NMDA-рецепторы, включая сайт-специфическое связывание ко-агониста глицина. В связи с этим было изучено влияние D-циклосерина и глицина на когнитивные симптомы у больных шизофренией. Ни одно из этих веществ не оказалось эффективным. Несмотря на это, изучение возможности лечения шизофрении агонистами глутаматергической системы продолжается.

Маловероятно, что нам удастся разработать антипсихотики, которые были бы одинаково эффективны в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении. При всей ограниченности наших знаний по патофизиологии шизофрении мы понимаем, что вряд ли с помощью монотерапии каким-либо препаратом можно будет устранить все симптомы шизофрении. Так что лечение шизофрении, вероятнее всего, будет проводиться при помощи комбинации препаратов, которые направлены на устранение конкретных позитивных и негативных, а также когнитивных симптомов.

Альтернативы терапии антипсихотиками

В настоящее время не разработано надежной, безопасной и эффективной лекарственной терапии шизофрении и других психотических расстройств, которая могла бы заменить дофаминоблокирующие антипсихотики. ЭСТ может купировать психотическое возбуждение и кататонический ступор, но не предотвращает последующих психотических эпизодов. Литий может подавлять симптомы шизофрении и устранять эпизоды насилия при этом

заболевании, однако он практически никогда не бывает эффективным в рамках монотерапии. Карбамазепин как дополнение к антипсихотику также способствует редукции симптомов в некоторых случаях резистентных психозов, как показано в двойном слепом исследовании в Израиле (Klein E. et al., 1984), однако сам по себе не может быть адекватной терапией при шизофрении. Более поздние исследования вспомогательной терапии шизофрении препаратами лития и противосудорожными средствами часто не подтверждали результатов ранних исследований (Citrome L., 2009). В исследовании D.E.Casey и соавт. (2003) показано, что присоединение вальпроата к рисперидону или оланзапину было значительно более эффективным в терапии шизофрении, чем добавление к тем же психотикам плацебо. Однако результаты вспомогательной терапии шизофрении вальпроатом показали, что наибольшая активность этого препарата проявляется не в коррекции позитивных или негативных симптомов, а в уменьшении проявлений агрессии (Schwarz C. et al., 2008). Диазепам в виде монотерапии быстро купировал психотические симптомы в небольших канадской и германской группах пациентов с параноидной шизофренией при его назначении в дозах от 70 до 400 мг/сут. (в германской группе применяли таблетки 50 мг). При этом не наблюдалось выраженной седации после первого дня лечения, а улучшение продолжалось в течение 4 нед. Ни в одном из исследований не анализировались данные катамнеза. В одном исследовании диазепам в высоких дозах усиливал симптомы шизоаффективного расстройства. Данные этих небольших, кратковременных исследований интересны, однако они не представляют реальной и эффективной фармакологической альтернативы антипсихотикам первого поколения.

Опубликовано не менее 7 сообщений о применении алпразолама при шизофрении у пациентов, которые получали антипсихотики. В два из этих исследований включались пациенты с развернутыми паническими атаками, наряду с хроническим психозом. В обоих небольших исследованиях показано, что алпразолам эффективно купирует панические приступы. В нескольких других небольших исследованиях, в основном в стационарах, показана эффективность добавления алпразолама у некоторых пациентов. Исходная гипотеза состояла в том, что алпразолам будет особенно эффективен при негативных симптомах, однако в исследованиях выявлено, что препарат эффективен как при позитивных, так и при негативных симптомах у некоторых пациентов. Единственное крупное плацебо-контролируемое исследование амбулаторной терапии шизофрении дало исключительно отрицательные результаты (Csernansky J.G. et al., 1988): ни диазепам, ни алпразолам не превосходили плацебо в течение 8-недельной терапии. Несмотря на противоречивость данных, обоснован вывод о том, что алпразолам может быть эффективен как средство дополнительной терапии при панических атаках или других выраженных тревожных симптомах.

На протяжении многих лет проводились исследования пропранолола в крайне высоких дозах (600–2000 мг/сут.) в рамках монотерапии или в комбинации с антипсихотиками при острой и хронической шизофрении. Положительные результаты были получены в контролируемых исследованиях

N.Yorkston и соавт. (1978), однако данные других исследований оказались противоречивыми, поскольку улучшение отмечалось лишь у некоторых пациентов. Кроме того, было зафиксировано 2 случая смерти пациентов, в одном из них причиной было скрытое кровотечения из язвы желудка, в другом – внезапная смерть неизвестной этиологии, поэтому метод не получил одобрения. Тем не менее в последующих клинических исследованиях пропранолола в дозах до 400 мг/сут. при психических расстройствах на фоне органической патологии с импульсивными действиями или агрессией показано, что препарат может быть эффективен в купировании вспышек гнева, однако не влияет на другие базисные органические дефекты поведения. Планируя такую терапию, необходимо проанализировать данные публикаций по этой теме и медленно повышать дозу, контролируя артериальное давление и пульс перед введением каждой дозы до перехода на стабильную эффективную дозу. Сообщается, что пропранолол повышает концентрацию хлорпромазина, а также других антипсихотиков в крови.

Возможно, хлорпромазин, вальпроат натрия и литий также более перспективны в терапии нарушений поведения при повреждениях головного мозга, деменции или задержке умственного развития, чем антипсихотики первого поколения. Низкие дозы вальпроата натрия и АВП могут быть эффективной дополнительной терапией при деменции. Однако ни один антипсихотик или противосудорожный препарат не привел к отчетливому улучшению поведенческих или психотических симптомов деменции и ни один из них не был одобрен для применения по этим показаниям.

Антипсихотики: новейшие препараты и препараты, находящиеся на стадии разработки

В США разрабатывается несколько антипсихотиков. Из них наиболее близок к выпуску бифепрунокс. Бифепрунокс является парциальным агонистом дофаминовых рецепторов, подобно арипипразолу. Как и арипипразол, он, по-видимому, будет иметь относительно благоприятный профиль побочных эффектов, в том числе низкую склонность к увеличению массы тела, отсутствие риска повышения пролактина и относительно незначительное влияние на уровень липидов и глюкозы в крови. Сведения, на основании которых можно было бы судить об эффективности бифепрунокса относительно других АВП, отсутствуют либо представлены в недостаточном объеме. По данным одного многоцентрового регистрационного исследования, длившегося 6 нед., бифепрунокс в дозе 20 мг/сут. был схож по эффективности с рисперидоном и превосходил плацебо (Casey D.E. et al., 2008). Кроме того, бифепрунокс по сравнению с рисперидоном обладает менее выраженным свойством повышать уровень пролактина в крови и увеличивать массу тела. Однако в 2007 г. FDA отклонило заявку на применение нового лекарственного препарата, сославшись на отсутствие данных, подтверждающих его эффективность по сравнению с другими препаратами этого класса. Работа над бифепрунокcом продолжается, но пока трудно сказать, будет ли он одобрен.

В странах Европы доступны несколько других антипсихотиков. Некоторые из них используются в Европе уже много лет, однако так и не были выпущены в США. Некоторые не прошли скрининг FDA на канцерогенность; насколько нам известно, это сульпирид, амисульприд и пенфлуридол. Флуспирилен, инъекционный препарат длительного действия, стабилизируется в виде суспензии веществом, которое не одобрено FDA.

Другой АВП, уже длительное время использующийся в Европе и Японии, – зотепин. Зотепин является D_2-/5-HT_2-антагонистом, а также действует на другие серотониновые рецепторы, в том числе 5-HT_6 и 5-HT_7. Кроме того, зотепин подавляет обратный захват норадреналина. Он имеет трициклическую химическую структуру, что обеспечивает антидепрессивные свойства. Зотепин, по-видимому, эффективен в некоторых случаях резистентной шизофрении и достаточно редко вызывает ЭПС. Тем не менее он имеет два серьезных недостатка: прибавка массы тела и седация. Не менее чем у трети пациентов масса тела значительно повышалась при дозах 75–450 мг/сут. Помимо этого, многие пациенты с трудом переносили сонливость, вызванную препаратом. В связи с этим маловероятно, что зотепин будет зарегистрирован в США.

В настоящее время проводятся интенсивные исследования активного метаболита клозапина n-десметилклозапина (норклозапина) и изучается возможность его применения для лечения шизофрении (Natesan S. et al., 2007). Норклозапин – парциальный агонист D_2-рецепторов, проявляющий активность также в отношении мускариновых рецепторов. Изучается его способность уменьшать когнитивную симптоматику при шизофрении. Полагают, что норклозапин лучше переносится и более безопасен, чем клозапин, однако крупные исследования этого препарата пока не завершены.

Сульпирид представляет собой АВП, который значительно отличается по фармакологическим свойствам от более старых антипсихотиков. Тем не менее он вызывает псевдопарксинсонизм, акатизию, галакторею и позднюю дискинезию в такой степени, что его преимущество перед другими уже доступными в США антипсихотиками вызывает сомнения. Несколько препаратов, выпускаемых в Европе, клинически и фармакологически сходны с сульпиридом. Один из них, метоклопрамид (Реглан), выпускается в США для лечения желудочно-кишечных расстройства, однако он, возможно, эффективен при психозе и, конечно, может вызывать типичные неврологические побочные эффекты и позднюю дискинезию. У амисульприда выявлено антипсихотическое и антидепрессивное свойство. По своей эффективности при шизофрении этот препарат не уступает другим АВП. Большинство препаратов, подобных сульпириду, оказывают выраженное противорвотное действие и ускоряют перистальтику, в том числе опорожнение желудка, что делает их эффективными при диспепсии.

Мы обсуждаем эти препараты в американском руководстве по психофармакологии, поскольку в настоящее время FDA и таможенные службы под давлением со стороны пациентов со СПИДом разрешили 3-месячное обеспечение импортными препаратами, которые не выпускаются в США,

для отдельного пациента с резистентным состоянием. Неясно, имеют ли эти препараты отличия или преимущества (как для кломипрамина при ОКР), которые побудили бы многих психиатров импортировать один или несколько из этих препаратов в США; тем не менее в некоторых случаях это может быть оправданно. После событий 11 сентября некоторые пациенты иногда отмечают задержку поступления этих препаратов.

Литература

Adler LA, Peselow E, Rotrosen J, et al: Vitamin E treatment of tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 150(9):1405–1407, 1993 8102511

Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 156(11):1686–1696, 1999 10553730

Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al: Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med 329(3):162–167, 1993 8515788

Aman MG, Arnold LE, McDougle CJ, et al: Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. J Child Adolesc Psychopharmacol 15(6):869–884, 2005 16379507

American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 27(2):596–601, 2004 14747245

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 67(2):146–154, 2010 20124114

Andreescu C, Mulsant BH, Peasley-Miklus C, et al; STOP-PD Study Group: Persisting low use of antipsychotics in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry 68(2):194–200, 2007 17335316

Ayd F: Lorazepam update: 1977–1985. Int Drug Ther Newsl 20:33–36, 1985

Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al: A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 158(8):1305–1313, 2001 11481167

Baldessarini RJ, Viguera AC: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 52(3):189–192, 1995 7872842

Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, et al: Tardive Dyskinesia (Task Force Report No 18). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980

Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH: Pharmacological treatment, in Schizophrenia: Treatment of Acute Psychotic Episodes. Edited by Levy ST, Ninan PT. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990, pp 61–118

Baldwin DS, Montgomery SA: First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 10(4):239–244, 1995 8748045

Baptista T, Uzcátegui E, Rangel N, et al: Metformin plus sibutramine for olanzapineassociated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a 12-week double-blind, placebo-controlled pilot study. Psychiatry Res 159(1-2):250–253, 2008 18374423

Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 65(7):975–981, 2004 15291687

Beckmann H, Haas S: High dose diazepam in schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 71(1):79–82, 1980 6779328

Beebe KL, Block T, Debattista C, et al: The efficacy of mifepristone in the reduction and prevention of olanzapine-induced weight gain in rats. Behav Brain Res 171(2):225–229, 2006 16782211

Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, et al: Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 59(3):103–107, 1998 9541151

Benvenga MJ, Leander JD: Olanzapine, an atypical antipsychotic, increases rates of punished responding in pigeons. Psychopharmacology (Berl) 119(2):133–138, 1995 7544900

Berk M, Ichim L, Brook S: Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. Int Clin Psychopharmacol 14(6):339–343, 1999 10565800

Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 16(2):87–92, 2001 11236073

Berk M, Gama CS, Sundram S, et al: Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Hum Psychopharmacol 24(3):233–238, 2009 19330802

Berman RM, Fava M, Thase ME, et al: Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. CNS Spectr 14(4):197–206, 2009 19407731

Bishop MP, Simpson GM, Dunnett CW, Kiltie H: Efficacy of loxapine in the treatment of paranoid schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 51(2):107–115, 1977 14350

Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al; Olanzapine HGCK Study Group: Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28(1):173–180, 2004 14687871

Blackwell B: Drug therapy: patient compliance. N Engl J Med 289(5):249–252, 1973 4713764

Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication: a pilot study examining the role of dopamine. J Nerv Ment Dis 184(5):295–301, 1996 8627275

Bodkin JA, Siris SG, Bermanzohn PC, et al: Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry 162(2):388–390, 2005 15677608

Bogenschutz MP, George Nurnberg H: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65(1):104–109, 2004 14744178

Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. Br J Psychiatry 166(1):68–72, 1995 7894879

Brown WA, Laughren T: Low serum prolactin and early relapse following neuroleptic withdrawal. Am J Psychiatry 138(2):237–239, 1981 6109456

Carey PD, Lochner C, Kidd M, et al: Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: is response to treatment predictable? Int Clin Psychopharmacol 27(6):321–325, 2012 22859064

Carpenter WT Jr: Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. J Clin Psychopharmacol 15(1)(Suppl 1):30S–35S, 1995 7730498

Carpenter WT Jr, Heinrichs DW: Early intervention, time-limited, targeted pharmacotherapy of schizophrenia. Schizophr Bull 9(4):533–542, 1983 6140752

Carpenter WT Jr, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al: Continuous versus targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. Am J Psychiatry 147(9):1138–1148, 1990 1974743

Carson WH, Stock E, Saha AR, et al: Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia. Eur Psychiatry 17(suppl 1):105, 2002

Casey DE: Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. CNS Spectr 11(7)(Suppl 7):25–31, 2006 16816797

Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 28(1):182–192, 2003 12496955

Casey DE, Sands EE, Heisterberg J, Yang HM: Efficacy and safety of bifeprunox in patients with an acute exacerbation of schizophrenia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, dose-finding study. Psychopharmacology (Berl) 200(3):317–331, 2008 18597078

Chengappa KN, Ebeling T, Kang JS, et al: Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 60(7):477–484, 1999 10453803

Chouinard G, Jones B, Remington G, et al: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 13(1):25–40, 1993 7683702

Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al: Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 378(9799):1306–1315, 2011 21851976

Citrome L: Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? Expert Rev Neurother 9(1):55–71, 2009 19102669

Citrome L, Weiden PJ, McEvoy JP, et al: Effectiveness of lurasidone in schizophrenia or schizoaffective patients switched from other antipsychotics: a 6-month, open-label, extension study. CNS Spectr 16:1–10, 2013 24330868

Cohen BM: The clinical utility of plasma neuroleptic levels, in Guidelines for the Use of Psychotropic Drugs. Edited by Stancer H. New York, Spectrum Publications, 1984, pp 245–260

Cole JO: Antipsychotic drugs: is more better? McLean Hospital Journal 7:61–87, 1982

Cole JO, Gardos G: Alternatives to neuroleptic drug therapy. McLean Hospital Journal 10:112–127, 1985

Cole JO, Yonkers KA: Non-benzodiazepine anxiolytics, in The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 231–244

Cole JO, Gardos G, Gelernter J, et al: Supersensitivity psychosis. McLean Hospital Journal 9:46–72, 1984

Cole JO, Gardos G, Boling LA, et al: Early dyskinesia – vulnerability. Psychopharmacology (Berl) 107(4):503–510, 1992 1603892

Comaty JE, Janicak PG: Depot neuroleptics. Psychiatr Ann 17:491–496, 1987

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF: Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. Am J Psychiatry 150(12):1843–1848, 1993 8238640

Creese I: Dopamine and antipsychotic medications, in Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 17–36

Csernansky JG, Riney SJ, Lombrozo L, et al: Double-blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms. Arch Gen Psychiatry 45(7):655–659, 1988 3289523

Dando TM, Keating GM: Quetiapine: a review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. Drugs 65(17):2533–2551, 2005 16296876

Davis JM: Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. Am J Psychiatry 132(12):1237–1245, 1975 914

Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 60(6):553–564, 2003 12796218

Davis RJ, Cummings JL: Clinical variants of tardive dyskinesia. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1:31–38, 1988

De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia (see comments). Neurology 53(5):946–955, 1999 10496251

De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 19(2):115–126, 2004 14758577

Delay J, Deniker P, Harl JM: Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP) (in English). Ann Med Psychol (Paris) 110(2 1):112–117, 1952 12986408
Delva NJ, Letemendia FJ: Lithium treatment in schizophrenia and schizo-affective disorders. Br J Psychiatry 141:387–400, 1982 6129016
Dennis K, Le Grange D, Bremer J: Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa. Eat Weight Disord 11(2):e53–e56, 2006 16809970
Dixon L, Weiden PJ, Frances AJ, Sweeney J: Alprazolam intolerance in stable schizophrenic outpatients. Psychopharmacol Bull 25(2):213–214, 1989 2602514
Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S: Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 16(3):557–574, 2013 22932229
Donaldson SR, Gelenberg AJ, Baldessarini RJ: The pharmacologic treatment of schizophrenia: a progress report. Schizophr Bull 9(4):504–527, 1983 6140750
Douyon R, Angrist B, Peselow E, et al: Neuroleptic augmentation with alprazolam: clinical effects and pharmacokinetic correlates. Am J Psychiatry 146(2):231–234, 1989 2563211
Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, et al: Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: improvements in quality of life and quality of sleep. J Affect Disord 111(2-3):306–319, 2008 18774180
Ferreri MM, Loze JY, Rouillon F, Limosin F: Clozapine treatment of a borderline personality disorder with severe self-mutilating behaviours. Eur Psychiatry 19(3):177–178, 2004 15158928
Finnerty RJ, Goldberg HL, Nathan L, et al: Haloperidol in the treatment of psychoneurotic anxious outpatients. Dis Nerv Syst 37(11):621–624, 1976 791602
Fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder. Med Lett Drugs Ther 37(942):13–14, 1995 7845314
Fluvoxamine gains approval for obsessive-compulsive disorder. Am J Health Syst Pharm 52(4):355, 1995 7757852
Frankenburg FR, Zanarini MC: Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. Compr Psychiatry 34(6):402–405, 1993 8131384
Friedman JI, Adler DN, Temporini HD, et al: Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 25(3):402–409, 2001 11522468
Galbrecht CR, Klett CJ: Predicting response to phenothiazines: the right drug for the right patient. J Nerv Ment Dis 147(2):173–183, 1968 5677325
Gao K, Gajwani P, Elhaj O, Calabrese JR: Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. J Clin Psychiatry 66(11):1376–1385, 2005 16420074
Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR: Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. J Clin Psychiatry 67(9):1327–1340, 2006 17017818
Garakani A, Martinez JM, Marcus S, et al: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 23(5):269–275, 2008 18703936
Gardos G, Casey D: Tardive Dyskinesia and Affective Disorders. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1984
Gardos G, Cole JO: The evaluation and treatment of neuroleptic-induced movement disorders. Harv Rev Psychiatry 3(3):130–139, 1995 9384940
Gardos G, Perenyi A, Cole J: Polypharmacy revisited. McLean Hospital Journal 5:178–195, 1980
Garza-Treviño ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF: Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. Am J Psychiatry 146(12):1598–1601, 1989 2686478
Gelenberg AJ (ed): Risperidone and mania. Biological Therapies in Psychiatry Newsletter 17:45, 1994
Gelenberg AJ, Mandel MR: Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. Arch Gen Psychiatry 34(8):947–950, 1977 889419
Gerson SL: G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. J Clin Psychiatry 55(Suppl B):139–142, 1994 7525542
Ghaemi SN, Katzow JJ: The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. Ann Clin Psychiatry 11(3):137–140, 1999 10482123

Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. Arch Gen Psychiatry 52(3):173–188, 1995 7872841
Glazer WM, Kane JM: Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. J Clin Psychiatry 53(12):426–433, 1992 1362569
Goff DC, Posever T, Herz L, et al: An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol 18(4):296–304, 1998 9690695
Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al: A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. Schizophr Res 80(1):45–53, 2005 16198088
Goff DC, Lamberti JS, Leon AC, et al: A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 33(3):465–472, 2008 17487227
Gray R: Quetiapine: a new atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia. Ment Health Care 1(5):163–164, 1998 9791402
Gray JA, Roth BL: Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. Schizophr Bull 33(5):1100–1119, 2007 17617664
Green AI, Faraone SV, Brown WA: Prolactin shifts after neuroleptic withdrawal. Psychiatry Res 32(3):213–219, 1990 1975101
Green MF: Stimulating the development of drug treatments to improve cognition in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol 3:159–180, 2007 17716052
Greendyke RM, Schuster DB, Wooton JA: Propranolol in the treatment of assaultive patients with organic brain disease. J Clin Psychopharmacol 4(5):282–285, 1984 6490964
Gross C, Blasey CM, Roe RL, et al: Mifepristone treatment of olanzapine-induced weight gain in healthy men. Adv Ther 26(10):959–969, 2009 19888560
Gründer G, Hippius H, Carlsson A: The 'atypicality' of antipsychotics: a concept reexamined and re-defined. Nat Rev Drug Discov 8(3):197–202, 2009 19214197
Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, et al: Adjunctive risperidone treatment in post-traumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. Int Clin Psychopharmacol 18(1):1–8, 2003 12490768
Hardoy MC, Hardoy MJ, Carta MG, Cabras PL: Gabapentin as a promising treatment for antipsychotic-induced movement disorders in schizoaffective and bipolar patients. J Affect Disord 54(3):315–317, 1999 10467977
Hasan S, Buckley P: Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. Am J Psychiatry 155(8):1113–1116, 1998 9699705
Hayes PE, Schulz SC: The use of beta-adrenergic blocking agents in anxiety disorders and schizophrenia. Pharmacotherapy 3(2 Pt 1):101–117, 1983 6134273
Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL: Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 161(6):1113–1115, 2004 15169702
Herz MI, Szymanski HV, Simon JC: Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients: an alternative to maintenance medication. Am J Psychiatry 139(7):918–922, 1982 6124133
Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, et al: Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. Arch Gen Psychiatry 48(4):333–339, 1991 1672588
Hilger E, Barnas C, Kasper S: Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. World J Biol Psychiatry 4(1):42–44, 2003 12582977
Hillebrand JJ, van Elburg AA, Kas MJ, et al: Olanzapine reduces physical activity in rats exposed to activity-based anorexia: possible implications for treatment of anorexia nervosa? Biol Psychiatry 58(8):651–657, 2005 16018979
Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, et al: Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 161(6):1057–1065, 2004 15169694
Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W; BOLDER Study Group: Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 67(3):355–362, 2006 16649820
Hogarty GE: Treatment and the course of schizophrenia. Schizophr Bull 3(4):587–599, 1977 22929

Hogarty GE, Ulrich RF: Temporal effects of drug and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients. Arch Gen Psychiatry 34(3):297–301, 1977 190970

Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, et al: Personal therapy: a disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. Schizophr Bull 21(3):379–393, 1995 7481569

Hoge EA, Worthington JJ 3rd, Kaufman RE, et al: Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder. CNS Spectr 13(6):522–527, 2008 18567977

Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S: Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Int J Neuropsychopharmacol 6(4):397–401, 2003 14604454

Hu RJ: What is the optimal dosing for atypical antipsychotics?: a practical guide based on available evidence. Prim Psychiatry 16:43–49, 2009

Hyttel J, Arnt J, Costall B, et al: Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole. Clin Neuropharmacol 15(Suppl 1 Pt A):267A–268A, 1992a 1354033

Hyttel J, Nielsen JB, Nowak G: The acute effect of sertindole on brain 5-HT2, D2 and alpha 1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies). J Neural Transm 89(1-2):61–69, 1992b 1329856

Inoue A, Seto M, Sugita S, et al: Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. Brain Res Mol Brain Res 55(2):285–292, 1998 9582438

Jandl M, Bittner R, Sack A, et al: Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an openlabel pilot study. J Neural Transm 112(7):955–967, 2005 15517429

Jefferson J, Greist J: Haloperidol and lithium: their combined use and the issue of their compatibility, in Haloperidol Update, 1958–1980. Edited by Ayd F. Baltimore, MD, Ayd Medical Communications, 1980

Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, et al: Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 outpatients. Arch Gen Psychiatry 52(9):756–765, 1995 7654127

Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, et al: Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. Schizophr Bull 32(3):556–561, 2006 16254067

Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, et al: Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 20(1):27–31, 2005 15602113

Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry 63(10):1079–1087, 2006 17015810

Kane JM, McGlashan TH: Treatment of schizophrenia. Lancet 346(8978):820–825, 1995 7545770

Kane JM, Woerner M, Weinhold P, et al: A prospective study of tardive dyskinesia development: preliminary results. J Clin Psychopharmacol 2(5):345–349, 1982 6127353

Kane JM, Rifkin A, Woerner M, et al: Low-dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics, I: preliminary results for relapse rates. Arch Gen Psychiatry 40(8):893–896, 1983 6347119

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45(9):789–796, 1988 3046553

Kane JM, Davis JM, Schooler N, et al: A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 159(4):554–560, 2002 11925292

Kane J, Canas F, Kramer M, et al: Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. Schizophr Res 90(1–3):147–161, 2007 17092691

Kane JM, Lauriello J, Laska E, et al: Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 28(2)(Suppl 1):S29–S35, 2008 18334910

Kapur S, Zipursky RB, Remington G: Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 156(2):286–293, 1999 9989565

Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, LeDrew KK: Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. Ann Pharmacother 33(5):623–630, 1999 10369628

Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al; Risperidone Study Group: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 60(2):107–115, 1999 10084637

Keck PE Jr, Caroff SN, McElroy SL: Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? J Neuropsychiatry Clin Neurosci 7(2):135–144, 1995 7626956

Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al: Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. Psychopharmacology (Berl) 140(2):173–184, 1998 9860108

Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al; Aripiprazole Study Group: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 160(9):1651–1658, 2003a 12944341

Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, et al; Ziprasidone in Mania Study Group: Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Am J Psychiatry 160(4):741–748, 2003b 12668364

Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE: Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. Arch Gen Psychiatry 40(10):1113–1117, 1983 6138011

Khouzam HR, Donnelly NJ: Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality during risperidone therapy. J Nerv Ment Dis 185(5):348–349, 1997 9171814

Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50(4):306–317, 1993 8466392

Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH: Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses: a controlled study. Arch Gen Psychiatry 41(2):165–170, 1984 6365015

Koenigsberg HW, Reynolds D, Goodman M, et al: Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. JClin Psychiatry 64(6):628–634, 2003 12823075

Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK: Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. Eur Psychiatry 20(5-6):409–415, 2005 16171655

Koran LM, Ringold AL, Elliott MA: Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 61(7):514–517, 2000 10937610

Kordon A, Wahl K, Koch N, et al: Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitors in patients with severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 28(5):550–554, 2008 18794652

Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, et al: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. Neuropsychopharmacology 20(6):612–627, 1999 10327430

Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review (Epub). BMJ 329(7457):75, 2004 15194601

Leucht S, Arbter D, Engel RR, et al: How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Mol Psychiatry 14(4):429–447, 2009a 18180760

Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al: A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 166(2):152–163, 2009b 19015230

Leucht S, Corves C, Arbter D, et al: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 373(9657):31–41, 2009c 19058842

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382(9896):951–962, 2013 23810019

Levenson JL: Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 142(10):1137–1145, 1985 2863986

Lieberman JA, Kane JM, Johns CA: Clozapine: guidelines for clinical management. J Clin Psychiatry 50(9):329–338, 1989 2670914

Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, et al; HGDH Study Group: Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. Am J Psychiatry 160(8):1396–1404, 2003 12900300

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 353(12):1209–1223, 2005 16172203

Lindenmayer JP: New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. Acta Psychiatr Scand Suppl 388:15–19, 1995 7541598

Linehan MM, McDavid JD, Brown MZ, et al: Olanzapine plus dialectical behavior therapy for women with high irritability who meet criteria for borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 69(6):999–1005, 2008 18466045

Lingjaerde O: Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia, in The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice. Edited by Costa E. New York, Raven, 1983, pp 369–381

Lipinski JF Jr, Zubenko GS, Cohen BM, Barreira PJ: Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. Am J Psychiatry 141(3):412–415, 1984 6142657

Liu HC, Chang WH, Wei FC, et al: Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. Ther Drug Monit 18(2):200–207, 1996 8721285

Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, et al: Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophr Res 145(1-3):101–109, 2013a 23415311

Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, et al: Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res 147(1):95–102, 2013b 23583011

Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al: Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 171(2):169–177, 2014a 24170221

Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al: Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 171(2):160–168, 2014b 24170180

Louzã MR, Bassitt DP: Maintenance treatment of severe tardive dyskinesia with clozapine: 5 years' follow-up. J Clin Psychopharmacol 25(2):180–182, 2005 15738752

Luby E: Reserpine-like drugs – clinical efficacy, in Psychopharmacology: A Review of Progress, 1957–1967. Edited by Efron D. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1968, pp 1077–1082

Mandalos GE, Szarek BL: New-onset panic attacks in a patient treated with olanzapine (letter). J Clin Psychopharmacol 19(2):191, 1999 10211927

Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 28(2):156–165, 2008 18344725

Marder SR, Van Putten T: Who should receive clozapine? Arch Gen Psychiatry 45(9):865–867, 1988 2901253

Marder SR, Hubbard JW, Van Putten T, Midha KK: Pharmacokinetics of long-acting injectable neuroleptic drugs: clinical implications. Psychopharmacology (Berl) 98(4):433–439, 1989 2570430

Marder SR, Kramer M, Ford L, et al: Efficacy and safety of paliperidone extendedrelease tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 62(12):1363–1370, 2007 17601495

Markowitz JS, Brown CS, Moore TR: Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy (see comments). Ann Pharmacother 33(1):73–85, 1999 9972387

Mason AS, Granacher RP: Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy. New York, Brunner/Mazel, 1978

May PRA: Treatment of Schizophrenia: A Comparative Study of Five Treatment Methods. New York, Science House, 1968

McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, et al: Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. Am J Psychiatry 162(6):1142–1148, 2005 15930063
McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. Arch Gen Psychiatry 48(8):739–745, 1991 1883257
McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al; CATIE Investigators: Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 163(4):600–610, 2006 16585434
McEvoy JP, Citrome L, Hernandez D, et al: Effectiveness of lurasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from other antipsychotics: a randomized, 6-week, open-label study. J Clin Psychiatry 74(2):170–179, 2013 23473350
McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. Am J Psychiatry 163(5):790–799, 2006 16648318
McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al: Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. J Affect Disord 126(3):358–365, 2010 20537396
McIntyre RS, Tohen M, Berk M, et al: DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. J Affect Disord 150(2):378–383, 2013 23712026
Meltzer HY: Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. Curr Med Res Opin 14(1):1–20, 1997 9524789
Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, et al: A prospective study of clozapine in treatmentresistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. Psychopharmacology (Berl) 99(suppl):S68–S72, 1989 2813667
Meltzer HY, Alphs L, Green AI, et al; International Suicide Prevention Trial Study Group: Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60(1):82–91, 2003 12511175
Meltzer HY, Chen Y, Jayathilake K: Effect of risperidone and olanzapine on measures associated with the insulin resistance syndrome (abstract). Neuropsychopharmacology 30(suppl 1):S138, 2005
Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, et al: Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. Am J Psychiatry 168(9):957–967, 2011 21676992
Menaster M: Use of olanzapine in anorexia nervosa. J Clin Psychiatry 66:654–655, author reply 655–656, 2005
Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al: The Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. Schizophr Res 80(1):9–18, 2005 16125372
Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, et al; STOP-PD Group: A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). Arch Gen Psychiatry 66(8):838–847, 2009 19652123
Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, et al: Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. Schizophr Res 80(1):33–43, 2005 16171976
Mitchell M, Kothare P, Bergstrom R, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of olanzapine long-acting injection: an open-label, multicenter, nonrandomized study in patients with schizophrenia. Clin Ther 35(12):1890–1908, 2013 24184052
Mondraty N, Birmingham CL, Touyz S, et al: Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa. Australas Psychiatry 13(1):72–75, 2005 15777417
Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, Keane T: Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychopharmacol 23(2):193–196, 2003 12640221
Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius FC: The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel «atypical» antipsychotic agent. J Pharmacol Exp Ther 262(2):545–551, 1992 1354253

Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA: Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. Am J Psychiatry 159(4):655–657, 2002 11925306
Moss LE, Neppe VM, Drevets WC: Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 13(3):204–209, 1993 8102622
Mottard JP, de la Sablonnière JF: Olanzapine-induced obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 156(5):799–800, 1999 10327925
Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. Clin Neuropharmacol 29(1):28–33, 2006 16518132
Nasrallah HA, Silva R, Phillips D, et al: Lurasidone for the treatment of acutely psychotic patients with schizophrenia: a 6-week, randomized, placebo-controlled study. J Psychiatr Res 47(5):670–677, 2013 23421963
Natesan S, Reckless GE, Barlow KB, et al: Evaluation of N-desmethylclozapine as a potential antipsychotic – preclinical studies. Neuropsychopharmacology 32(7):1540–1549, 2007 17164815
Nemeroff CB: Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. J Clin Psychiatry 66(Suppl 8):13–21, 2005 16336032
Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al: Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 163(5):833–838, 2006 16648324
Nosè M, Cipriani A, Biancosino B, et al: Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. Int Clin Psychopharmacol 21(6):345–353, 2006 17012981
Nuttall GA, Eckerman KM, Jacob KA, et al: Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? Anesthesiology 107(4):531–536, 2007 17893447
Owen RR Jr, Cole JO: Molindone hydrochloride: a review of laboratory and clinical findings. J Clin Psychopharmacol 9(4):268–276, 1989 2671060
Owen RR Jr, Beake BJ, Marby D, et al: Response to clozapine in chronic psychotic patients. Psychopharmacol Bull 25(2):253–256, 1989 2602519
Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, et al: Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. Aust N Z J Psychiatry 37(4):399–406, 2003 12873323
Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al: Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 65(2):217–221, 2004 15003076
Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, et al: Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 66(10):1326–1330, 2005 16259548
Patkar AA, Peindl K, Mago R, et al: An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 8(2):82–87, 2006 16862232
Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry 162(10):1785–1804, 2005 16199825
Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F: Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 31(1):158–163, 2007 17045720
Phillips KA, McElroy SL, Keck PE Jr, et al: A comparison of delusional and nondelusional body dysmorphic disorder in 100 cases. Psychopharmacol Bull 30(2):179–186, 1994 7831453
Pini S, Abelli M, Cassano GB: The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother 7(7):929–940, 2006 16634715
Pisciotta AV: Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. JAMA 208(10):1862–1868, 1969 4890332
Pitchot W, Ansseau M: Efficacy of quetiapine in treatment-resistant panic disorder: a case report. Asian J Psychiatry 5(2):204–205, 2012 22813673

Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D: Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. Psychopharmacology (Berl) 175(4):451–456, 2004 15064916

Potenza MN, Wasylink S, Longhurst JG, et al: Olanzapine augmentation of fluoxetine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder (letter). J Clin Psychopharmacol 18(5):423–424, 1998 9790164

Potkin SG, Cohen M, Panagides J: Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. J Clin Psychiatry 68(10):1492–1500, 2007 17960962

Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD: Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. J Clin Psychopharmacol 28(2)(Suppl 1):S4–S11, 2008 18334911

Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, et al: Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. Curr Med Res Opin 29(10):1241–1251, 2013 23822566

Powers PS, Bannon Y, Eubanks R, McCormick T: Quetiapine in anorexia nervosa patients: an open label outpatient pilot study. Int J Eat Disord 40(1):21–26, 2007 16927383

Rainer MK: Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy. Neuropsychiatr Dis Treat 4(5):919–927, 2008 19183782

Ram A, Cao Q, Keck PE Jr, et al: Structural change in dopamine D2 receptor gene in a patient with neuroleptic malignant syndrome. Am J Med Genet 60(3):228–230, 1995 7573176

Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al: Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. Neuropsychopharmacology 31(11):2505–2513, 2006 16760927

Reaven GM, Lieberman JA, Sethuraman G, et al: In search of moderators and mediators of hyperglycemia with atypical antipsychotic treatment. J Psychiatr Res 43(11):997–1002, 2009 19268968

Remington G, Kapur S: D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. J Clin Psychiatry 60(Suppl 10):15–19, 1999 10340683

Ripoll LH: Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: an update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5. Curr Opin Psychiatry 25(1):52–58, 2012 22037092

Robertson MM, Trimble MR: Major tranquillisers used as antidepressants. A review. J Affect Disord 4(3):173–193, 1982 6127357

Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F: Treatment of borderline personality disorder with risperidone. J Clin Psychiatry 63(3):241–244, 2002 11926724

Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, et al: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. J Clin Psychopharmacol 24(4):365–373, 2004 15232326

Roy-Byrne P, Gerner R, Liston E, et al: ECT for acute mania: a forgotten treatment modality. J Psychiatr Treat Eval 3:83–86, 1981

Sachs GS, Lafer B, Truman CJ, et al: Lithium monotherapy: miracle, myth, and misunderstanding. Psychiatr Ann 24:299–306, 1994

Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, et al: Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord 6(3):213–223, 2004 15117400

Salam SA, Kilzieh N: Lorazepam treatment of psychogenic catatonia: an update. J Clin Psychiatry 49(12)(suppl):16–21, 1988 3058684

Saltz BL, Kane JM, Woerner MG, et al: Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly. Psychopharmacol Bull 25(1):52–56, 1989 2772118

Salzman C: The use of ECT in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 137(9):1032–1041, 1980 6107048

Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, et al: Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial). Depress Anxiety 29(10):850–854, 2012 22933237

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al; CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med 355(15):1525–1538, 2006 17035647

Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, et al: Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 193(6):485–492, 2008 19043153

Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S: Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (3):CD004028, 2008 DOI: 10.1002/14651858.CD004028.pub3 18646098

Seeman P, Tallerico T: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. Am J Psychiatry 156(6):876–884, 1999 10360126

Sernyak MJ, Woods SW: Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. Psychopharmacol Bull 29(3):375–381, 1993 7907185

Shelton RC: Treatment options for refractory depression. J Clin Psychiatry 60(Suppl 4):57–61, discussion 62–63, 1999 10086483

Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 158(1):131–134, 2001 11136647

Silver H, Geraisy N: No difference in the effect of biperiden and amantadine on negative symptoms in medicated chronic schizophrenic patients. Biol Psychiatry 38(6):413–415, 1995 8547463

Silver J, Yudofsky S: Propranolol for aggression: literature review and clinical guidelines. Int Drug Ther Newsl 20:9–12, 1985

Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, et al: Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 161(10):1837–1847, 2004 15465981

Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, et al: Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression. A controlled trial. Arch Gen Psychiatry 44(6):533–539, 1987 3555386

Skarsfeldt T: Comparison of short-term administration of sertindole, clozapine and haloperidol on the inactivation of midbrain dopamine neurons in the rat. Eur J Pharmacol 254(3):291–294, 1994 7912200

Soler J, Pascual JC, Campins J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. Am J Psychiatry 162(6):1221–1224, 2005 15930077

Soloff PH, Cornelius J, George A, et al: Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. Arch Gen Psychiatry 50(5):377–385, 1993 8489326

Soloff PH, Lis JA, Kelly T, et al: Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 151(9):1316–1323, 1994 8067487

Spina E, De Domenico P, Ruello C, et al: Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 9(4):281–285, 1994 7868850

Stanilla JK, Simpson GM: Drugs to treat extrapyramidal side effects, in The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 281–299

States JH, St Dennis CD: Chronic sleep disruption and the reexperiencing cluster of posttraumatic stress disorder symptoms are improved by olanzapine: brief review of the literature and a case-based series. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 5(2):74–79, 2003 15156234

Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, et al: Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. Psychopharmacology (Berl) 223(2):237–245, 2012 22549762

Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH: Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. Drugs Aging 14(1):41–54, 1999 10069407

Storch EA, Goddard AW, Grant JE, et al: Double-blind, placebo-controlled, pilot trial of paliperidone augmentation in serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 74(6):e527–e532, 2013 23842022

Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al; CATIE Investigators: Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 163(4):611–622, 2006 16585435

Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al; CATIE-AD Study Group: Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. Am J Psychiatry 165(7):844–854, 2008 18519523

Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ: Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. Curr Med Res Opin 23(10):2305–2312, 2007 17697454

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. Harv Rev Psychiatry 1(3):131–144, 1993 9384841

Suzuki T, Misawa M: Sertindole antagonizes morphine-, cocaine-, and methamphetamine-induced place preference in the rat. Life Sci 57(13):1277–1284, 1995 7674819

Szegedi A, Verweij P, van Duijnhoven W, et al: Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia: comparisons with placebo and other antipsychotics. J Clin Psychiatry 73(12):1533–1540, 2012 23290326

Szigethy EM, Schulz SC: Risperidone in comorbid borderline personality disorder and dysthymia (letter). J Clin Psychopharmacol 17(4):326–327, 1997 9241018

Taylor DM, Fischetti C, Sparshatt A, et al: Risperidone long-acting injection: a prospective 3-year analysis of its use in clinical practice. J Clin Psychiatry 70(2):196–200, 2009a 19026261

Taylor D, Fischetti C, Sparshatt A, et al: Risperidone long-acting injection: a 6-year mirror-image study of healthcare resource use. Acta Psychiatr Scand 120(2):97–101, 2009b 19207128

Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, et al: Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. Psychopharmacol Bull 25(4):535–549, 1989 2631134

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al; BOLDER II Study Group: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study) (erratum: J Clin Psychopharmacol 27:51, 2007). J Clin Psychopharmacol 26(6):600–609, 2006 17110817

Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 68(2):224–236, 2007 17335320

Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME: Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol (erratum: Arch Gen Psychiatry 55:1052, 1998). Arch Gen Psychiatry 55(3):250–258, 1998 9510219

Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ; Lilly Resistant Schizophrenia Study Group: Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. Biol Psychiatry 49(1):52–63, 2001 11163780

Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, et al: Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. Br J Psychiatry 172:499–505, 1998 9828990

Tuason VB, Escobar JI, Garvey M, Schiele B: Loxapine versus chlorpromazine in paranoid schizophrenia: a double-blind study. J Clin Psychiatry 45(4):158–163, 1984 6370967

Tzeng TB, Stamm G, Chu SY: Sensitive method for the assay of sertindole in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorimetric detection. J Chromatogr B Biomed Appl 661(2):299–306, 1994 7894670

VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al: Response of patients with treatmentrefractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. Am J Psychiatry 153(12):1579–1584, 1996 8942454

Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch Gen Psychiatry 31(1):67–72, 1974 4151750

Vieta E, Herraiz M, Fernández A, et al; Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD): Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: initial results from a large, multicenter surveillance study. J Clin Psychiatry 62(8):623–630, 2001 11561935

Vulink NC, Denys D, Fluitman SB, et al: Quetiapine augments the effect of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 76 patients. J Clin Psychiatry 70(7):1001–1008, 2009 19497245

Wang R, Wang L, Li Z, et al: Latent structure of posttraumatic stress disorder symptoms in an adolescent sample one month after an earthquake. J Adolesc 36(4):717–725, 2013 23849666

Webber MA, Marder SR: Better pharmacotherapy for schizophrenia: what does the future hold? Curr Psychiatry Rep 10(4):352–358, 2008 18627675

Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN: Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. J Clin Psychiatry 60(8):524–527, 1999 10485634

White E, Cheung P, Silverstone T: Depot antipsychotics in bipolar affective disorder. Int Clin Psychopharmacol 8(2):119–122, 1993 8102150

Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, et al: Pharmacological treatment for psychotic depression. Cochrane Database Syst Rev (4):CD004044, 2005 DOI: 10.1002/14651858.CD004044.pub2 16235348

Wojcik J: Antiparkinson drug use. Biological Therapies in Psychiatry Newsletter 2:5–7, 1979

Wolfgang SA: Olanzapine in whole, not half, tablets for psychosis from Alzheimer's dementia. Am J Health Syst Pharm 56(21):2245–2246, 1999 10565707

Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, et al: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients: preliminary results. Arch Gen Psychiatry 45(7):664–671, 1988 3289524

Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al: Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 165(3):352–358, 2008 18245179

Yorkston N, Zaki S, Havard C: Some practical aspects of using propranolol in the treatment of schizophrenia, in Propranolol and Schizophrenia. Edited by Roberts E, Amacher P. New York, Alan R Liss, 1978, pp 83–97

Zanarini MC, Frankenburg FR: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 62(11):849–854, 2001 11775043

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA: A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65(7):903–907, 2004 15291677

Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al: A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, doubleblind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 72(10):1353–1362, 2011

Zanarini MC, Schulz SC, Detke H, et al: Open-label treatment with olanzapine for patients with borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol 32(3):398–402, 2012 22544004

Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al: The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 19(2):71–76, 2004 15076014

Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN: Olanzapine addition in obsessive–compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. J Clin Psychiatry 60(8):524–527, 1999 10485634

[illegible], Cheung P, Silverstone T: [illegible]. Int Clin Psychopharmacol [illegible], 1993 [illegible]

[illegible] J, [illegible]: Psychological treatment for [illegible]. Cochrane Database Syst Rev (4):[illegible], 2005 DOI: 10.1002/14651858.[illegible]

[illegible] A: Antipsychotic drug use [illegible], in [illegible] Psychiatry [illegible]

Wolfgang SA: Olanzapine in whole, not half, tablets for psychosis from Alzheimer's dementia. Am J Health Syst Pharm 56(21):2245–2246, 1999 10565707

Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, et al: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients: preliminary results. Arch Gen Psychiatry 45(7):664–671, 1988 3289524

Wu RR, Zhao JP, Guo XF, et al: Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 165(3):352–358, 2008 18245179

Yorkston NJ, Zaki SA, Havard CWH: Some practical aspects of using propranolol in the treatment of schizophrenia, in Propranolol and Schizophrenia. Edited by Roberts E, Amacher P. New York, Alan R Liss, 1978, pp 83–97

Zanarini MC, Frankenburg FR: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 62(11):849–854, 2001 11775043

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA: A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 65(7):903–907, 2004 15291677

Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, et al: A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 72(10):1353–1362, 2011 21208575

Zanarini MC, Schulz SC, Detke H, et al: Open-label treatment with olanzapine for patients with borderline personality disorder. J Clin Psychopharmacol 32(3):398–402, 2012 22544004

Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al: The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol 19(2):71–76, 2004 15076014

5

Нормотимики

Термин «нормотимики» (стабилизаторы настроения) впервые применили к солям лития, когда было обнаружено, что они не только воздействуют на манию, но и предотвращают последующие маниакальные и депрессивные фазы. С момента появления солей лития в США в 1969 г. в качестве нормотимиков были зарегистрированы лишь немногие препараты. Тем не менее в последние годы новые препараты, например ламотриджин, оланзапин, кветиапин и арипипразол, были одобрены для профилактики мании и депрессии при БАР, а первый из них в настоящее время также одобрен для лечения депрессии в рамках БАР. Иногда не вполне понимают, что любой антиконвульсант, который применяется при БАР, можно назвать нормотимиком так же, как соли лития. Атипичные антипсихотики, которые эффективны при острой мании и для профилактики мании и депрессии, также заслуживают определения нормотимиков.

Производное вальпроевой кислоты, дивальпроекс натрия, было одобрено FDA для лечения острой мании в 1994 г. С тех пор в США он вытесняет соли лития как метод лечения БАР. Преимущество дивальпроекса натрия перед литием заключается в более высоком терапевтическом индексе и меньшей токсичности. Дивальпроекс натрия отчетливо действует при мании, однако его эффективность в предотвращении маниакальных эпизодов показана менее убедительно, чем для солей лития. При этом в клинической практике препарат, по-видимому, предотвращает маниакальные и депрессивные эпизоды. Вальпроат также имеет более широкий спектр эффективности и успешно применяется при подтипах БАР, которые в меньшей степени отвечают на соли лития, в том числе при быстрых циклах и смешанных состояниях.

Антиконвульсант ламотриджин стал лишь вторым препаратом, одобренным для поддерживающей терапии БАР. Несмотря на разочаровывающие результаты ранних исследований ламотриджина при острой мании, в после-

Таблица 5–1. Нормотимики: названия, формы выпуска и дозировки

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Карбонат лития[a]	Эскалит*	Капсулы: 150; 300; 600 мг
	Литобид (медленного высвобождения)	Таблетки: 300 мг
	Эскалит-CR* (контролируемого высвобождения)	Таблетки: 450 мг[b]
Цитрат лития	Дженерик[c]	Сироп: 8 мэкв/5 мл[d] (флакон 480 мл)
Карбамазепин[a]	Тегретол	Таблетки: 200 мг Жевательные таблетки: 100; 200 мг Суспензия: 100 мг/5 мл (флакон 450 мл)
	Тегретол XR (пролонгированного высвобождения)	Таблетки: 100; 200; 400 мг
	Карбатрол (пролонгированного высвобождения)	Капсулы: 100; 200; 300 мг
Вальпроевая кислота[a]	Депакин	Капсулы: 250 мг Сироп: 250 мг/5 мл (флакон 480 мл)
Вальпроат натрия	Депакон	Раствор для инъекций: 100 мг/мл (флакон 5 мл)
Дивальпроекс натрия[a]	Депакот	Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой: 125; 250; 500 мг Легко вскрываемые капсулы: 25 мг
	Депакот ER (замедленного высвобождения)	Таблетки: 250; 500 мг
Ламотриджин[a]	Ламиктал[c]	Жевательные таблетки: 2; 5; 25 мг Таблетки: 25; 100; 150; 200; 250 мг
	Ламиктал ODT[c]	Таблетки, растворяющиеся во рту: 25; 50; 100; 200 мг
	Ламиктал XR[c] (замедленного высвобождения) и дженерик	Таблетки: 25; 50; 100; 150; 200; 250; 300 мг
Габапентин[a,f]	Нейронтин	Капсулы: 100; 300; 400 мг Таблетки: 100; 300; 400; 600; 800 мг Раствор для приема внутрь: 250 мг/5 мл
	Грализ (замедленного высвобождения)	Таблетки: 300; 600 мг
Габапентин энакарбил[f]	Горизант (замедленного высвобождения)	Таблетки: 300; 600 мг

Таблица 5–1 (*окончание*)

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
Окскарбазепин[a,f]	Трилептал	Таблетки: 150; 300; 600 мг Суспензия: 300 мг/5 мл
	Окстеллар XR (замедленного высвобождения)	Таблетки: 150; 300; 600 мг
Топирамат[a,f]	Топамакс	Таблетки: 25; 50; 100; 200 мг Легко вскрываемые капсулы: 15; 25 мг
	Кудекси XR	Легко вскрываемые капсулы: 25; 50; 100; 150; 200 мг
	Трокенди XR	Капсулы: 25; 50; 100; 200 мг
Тиагабин[a,f]	Габитрил	Таблетки: 2; 4; 12; 16 мг

[a] Доступны в форме дженерика.

[b] Делимые таблетки.

[c] Цибалит-S, бренд истек.

[d] Эквивалентно 300 мг карбоната лития.

[e] Имеются наборы для титрования дозы.

[f] Препарат не получил одобрения FDA в качестве препарата, стабилизирующего настроение или устраняющего другие психические расстройства.

* Фирменный препарат на рынке отсутствует; доступен в виде дженерика.

поколения, является причиной их более редкого назначения по сравнению с АВП.

Классические нормотимики – соли лития, дивальпроекс и карбамазепин – эффективны у больных с острой манией при назначении как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. Основной недостаток этих препаратов состоит в том, что у них относительно длительный период, который необходим для проявления клинического эффекта. В отличие от антипсихотиков, эффект которых обычно отмечается уже в первые дни лечения, для устранения симптомов мании при помощи солей лития, дивальпроекса или карбамазепина часто требуется не менее 1 нед. Такая задержка в проявлении клинического эффекта в немалой степени связана с необходимостью постепенного повышения (титрации) дозы этих препаратов до терапевтической. В современных условиях, когда важно достичь быстрой стабилизации клинического состояния пациента, чтобы уменьшить длительность пребывания в стационаре, такая задержка в наступлении эффекта довольно накладна. Кроме того, необходимость быстрого достижения клинического эффекта также очевидна, если учесть огромные страдания, которые причиняет пациентам острая мания.

Учитывая вышесказанное, лечение больных острой манией целесообразно начинать с назначения АВП или антипсихотиков первого поколения. Пациенты, которые не отвечают на терапевтические дозы антипсихотиков в течение

3–7 дней, часто реагируют на дополнительное назначение нормотимиков. Бензодиазепины, рассмотренные далее в данной главе, также могут служить вспомогательными препаратами, которые целесообразно назначать для уменьшения таких проявлений мании, как нарушение сна, тревога и возбуждение.

Острая депрессия при биполярном расстройстве

Депрессия является превалирующим нарушением настроения при БАР. У больных БАР типа I, наблюдавшихся в течение более 13 лет, длительность депрессивного состояния составила около 32% этого отрезка жизни; мании – 9%; смешанного или цикличного состояния – 6% (Judd L.L. et al., 2003). У больных БАР типа II несоответствие в продолжительности полярных расстройств выражено еще сильнее; примерно у 1% отмечается состояние гипомании и у 50% – депрессивное состояние. К сожалению, депрессия не только более продолжительна, но и труднее поддается лечению. И если мы в настоящее время располагаем довольно многочисленными эффективными препаратами для лечения мании и гипомании, то препаратов для лечения депрессии при БАР в нашем распоряжении очень мало.

Длительно существовавшее мнение о том, что стандартные антидепрессанты довольно эффективны в лечении депрессии при БАР, подвергается сомнению. G.S.Sachs и соавт. (2007) завершили одно из наиболее основательных исследований эффективности антидепрессантов при БАР. В исследовании STEP-BD больные БАР, у которых был диагностирован большой депрессивный эпизод и которые получали стандартные нормотимики, были произвольно разделены на группы, получающие стандартную терапию бупропионом, пароксетином или плацебо. Устойчивый эффект – достижение эутимии, которая сохранялась не менее 8 нед., – в группе, получавшей плацебо, был отмечен несколько чаще (27%), чем в группе, принимавшей антидепрессанты (23%). С другой стороны, переход в манию на фоне приема антидепрессантов происходил не чаще, чем при приеме плацебо. Аналогично при вспомогательной терапии венлафаксином, бупропионом или сертралином, назначаемой в дополнение к лечению стандартными нормотимиками, L.L.Altshuler и соавт. (2006) отметили относительно низкую частоту перехода в манию и достижения эффекта (уменьшение симптомов на 50% и более): сохранение симптомов примерно в течение 50% периода лечения каждым из антидепрессантов. При лечении венлафаксином переход в манию происходил чаще, чем при лечении другими антидепрессантами. Эти результаты соответствуют ранее полученным данным, которые показали, что ТЦА несколько чаще, чем препараты других классов, индуцируют переход в манию. L.L.Altshuler и соавт. (2009) показали, что у большинства больных острой манией, ответивших на терапию антидепрессантами (69%), при обследовании к концу 1 года лечения эффект сохранялся. Частота перехода в манию не превышала таковую при терапии только нормотимиками.

На момент написания данной книги только 3 препарата были одобрены для лечения биполярной депрессии. Первым был комбинированный пре-

парат флуоксетина и оланзапина (Симбиакс). По данным M.Tohen и соавт. (2003b), комбинация флуоксетина и оланзапина превосходила плацебо по антидепрессивному эффекту на всем протяжении 8-недельного исследования. Кроме того, комбинация этих препаратов была также эффективнее монотерапии оланзапином. Вторым препаратом, одобренным для лечения биполярной депрессии, был кветиапин. В двух пилотных плацебо-контролируемых исследованиях была подтверждена эффективность монотерапии кветиапином, принимаемым в дозе 300 и 600 мг/сут. Доза 600 мг/сут. была несколько более эффективной, но чаще вызывала побочные действия, чем доза 300 мг/сут. В 2013 г. для монотерапии и вспомогательной терапии депрессии при БАР был одобрен луразидон. Как уже говорилось в главе 4, в исследовании PREVAIL была доказана эффективность луразидона, назначаемого в дополнение к терапии солями лития или вальпроатом и в виде монотерапии при депрессии у больных БАР типа I.

Улучшение при биполярной депрессии оказывали и некоторые другие препараты, однако они пока недостаточно изучены. Так, в одном плацебо-контролируемом исследовании была отмечена эффективность ламотриджина при лечении депрессии (Calabrese J.R. et al., 1999b), однако четыре последующих исследования не подтвердили этот результат. В нескольких исследованиях на небольших выборках было отмечено улучшение состояния больных с депрессивной фазой БАР при лечении модафинилом и прамипексолом. Более основательно при депрессивной фазе БАР изучен армодафинил. Хотя первое контролируемое исследование этого препарата показало его эффективность (Calabrese J.R. et al., 2010), в фазе III трех последующих контролируемых клинических испытаний армодафинил, использовавшийся в качестве вспомогательного препарата, по своей эффективности от плацебо статистически достоверно не отличался. Соли лития для лечения депрессии при БАР применяют давно, но монотерапия этим препаратом острых состояний была не особенно эффективна.

Основываясь на имеющихся данных, лечение депрессии при БАР следует начинать с назначения нормотимиков или АВП. Если, несмотря на адекватную дозу одного нормотимика, развивается депрессия, следует попробовать другой нормотимик. Например, при развитии депрессивного эпизода у пациента, принимающего соли лития, может помочь назначение АВП, в частности кветиапина, и наоборот. Аналогично, если у пациента, получающего поддерживающую терапию оланзапином, развивается депрессивный эпизод, можно ожидать положительный эффект от вспомогательной терапии солями лития или ламотриджином. Если эффект от двух нормотимиков при остром депрессивном эпизоде отсутствует, что наблюдается довольно часто, можно назначить третий препарат, такой как антидепрессант или армодафинил, модафинил, прамипексол либо какой-либо иной нормотимик. Случаи отсутствия эффекта от трех и более психотропных препаратов при депрессивной фазе БАР наблюдаются довольно часто. Врачи склонны для облегчения состояния больных дополнительно назначать другие препараты. К сожалению, мы располагаем небольшим опытом лечения пациентов при помощи комбинации

более двух препаратов. В конечном счете подбор оптимальной схемы терапии требует длительного времени и осуществляется методом проб и ошибок. Тем не менее многим пациентам удается подобрать сочетание препаратов, которое, не будучи идеальным, все же приносит существенное улучшение.

Поддерживающая терапия

Как при рекуррентной депрессии, каждый последующий эпизод мании или депрессии способствует возникновению новых рецидивов и ассоциирован с большей дисфункцией и ухудшением прогноза. Хотя биполярное расстройство по определению имеет рецидивирующее течение, поддерживающая терапия, направленная на предупреждение последующих циклов или уменьшение их количества, является неотъемлемой частью стандартного лечения.

Нормотимики длительное время считались краеугольным камнем поддерживающей терапии. Несмотря на большое количество препаратов, применяемых для поддерживающей терапии, лишь небольшая их часть оказывает убедительный эффект, оправдывающий их применение.

Соли лития были первыми препаратами, одобренными в 1974 г. для лечения БАР. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных с тех пор, препараты лития с неизменным успехом применяются для поддерживающей терапии (см. раздел «Соли лития»). Они более эффективны в предупреждении мании, чем депрессии. Кроме того, у многих пациентов, несмотря на прием этих препаратов, все же наблюдаются рецидивы. Так, по данным J.R.Geddes и соавт. (2004), хотя лечение больных БАР солями лития уменьшает частоту рецидивов, тем не менее у 40% из них рецидивы все же наблюдаются. Кроме того, многие пациенты плохо переносят эти препараты, и частота вынужденной отмены их довольно высока.

Ламотриджин был вторым препаратом, одобренным в 2003 г. для поддерживающей терапии при БАР. По сравнению с другими препаратами, которые разрешены для поддерживающей терапии, ламотриджин оказался более эффективным в предупреждении рецидивов депрессии, чем мании. Он отличается от других препаратов также тем, что не вызывает увеличения массы тела и не оказывает седативного эффекта. Основной недостаток ламотриджина состоит в том, что титрация его дозы до терапевтической должна осуществляться очень медленно и что он нередко вызывает сыпь (см. раздел «Ламотриджин» далее в этой главе).

АВП все чаще стали применять для поддерживающей терапии при БАР. В 2004 г. оланзапин был одобрен для поддерживающей терапии при биполярном расстройстве, затем в 2005 г. последовало одобрение арипипразола и в 2008 г. – кветиапина и зипрасидона, а также инъекционной формы пролонгированного действия рисперидона в 2009 г. Подобно солям лития, АВП также более эффективны в профилактике мании, чем депрессии. Преимущества АВП перед другими препаратами, одобренными для проведения поддерживающей терапии, состоят в том, что их доза титруется быстро и легко, передозировка относительно безопасна, они эффективны при лечении мании, а оланзапин и кветиапин – также депрессии. К сожалению, побочные эффекты АВП, такие как увеличение массы тела, метаболические эффекты и седация, часто отталкивают от них пациентов и делают невозможным их длительный прием.

Другие нормотимики, в частности дивальпроекс и карбамазепин, часто применяются для поддерживающей терапии, но доказательства их эффективности не столь убедительны, как других препаратов, одобренных FDA для применения по этому показанию. Однако поскольку многие пациенты считают одобренные FDA препараты неэффективными, врачи могут в таких случаях рассматривать дивальпроекс и карбамазепин как вполне возможную альтернативу.

Учитывая сказанное выше, лечение БАР целесообразно начинать с монотерапии, сознавая при этом, что назначение какого-либо одного препарата может оказаться недостаточным. Мы считаем вполне подходящими для этой цели соли лития. Ламотриджин, возможно, лучше переносится, чем другие препараты, одобренные для поддерживающей терапии, и является наиболее подходящим в тех случаях, когда в клинической картине у пациента превалирует рецидив депрессии. При длительном лечении арипипразол имеет преимущества перед другими АВП, связанные с тем, что не вызывает седации и увеличения массы тела. Если с помощью монотерапии арипипразолом не удается предупредить рецидив, прибегают к комбинированной терапии, однако она недостаточно изучена. По данным T.A.Ketter (2008), комбинация АВП со стандартными нормотимиками может улучшить исход поддерживающей терапии. Она вполне оправданна и целесообразна, и в клинической практике к ней прибегают часто. К сожалению, сравнительной эффективности различных комбинаций посвящено недостаточное количество исследований, что затрудняет их выбор при лечении.

Биполярное расстройство с быстрой цикличностью

Для биполярного расстройства с быстрой цикличностью в соответствии с DSM-5 характерно четыре (или более) эпизода аффективного расстройства за предшествующие 12 месяцев, которые удовлетворяют критериям мании, гипомании, большого депрессивного эпизода. Доля пациентов, страдающих биполярным расстройством с быстрой цикличностью, составляет 14–50% всех больных БАР, а по данным исследования STEP-BD биполярное расстройство с быстрой цикличностью имелось у 20% пациентов при включении в исследование. Пока не ясно, является ли быстрая цикличность преходящим феноменом или же она представляет собой отдельный подтип биполярного расстройства. У большинства пациентов быстрая цикличность является преходящей, но у части больных она бывает устойчивой. Как и при других формах биполярного расстройства, депрессия и в этом случае бывает превалирующим типом нарушения настроения.

Хотя патофизиология быстрой цикличности недостаточно понятна, известен целый ряд агентов, которые способствуют появлению быстрой цикличности у больных БАР. К ним относятся антидепрессанты, психостимулято-

ры, кортикостероиды и, возможно, симпатомиметики и кофеин. К другим способствующим факторам относятся сменная работа, расстройства сна, стресс, наркотическая зависимость и токсикомания, гипотиреоз и другие гормональные расстройства.

Первый шаг в лечении БАР с быстрой цикличностью состоит в идентификации способствующих факторов (триггеров) и по возможности в их устранении. Так, следует постепенно снизить дозу антидепрессантов (сразу отменять их нельзя, чтобы не вызвать внезапного нарушения настроения и его нестабильности). Необходимо исследовать функцию щитовидной железы и при необходимости назначить корригирующую терапию. В случае токсикомании или злоупотребления алкоголем важно помочь больным избавиться от пристрастия к токсическим веществам и алкоголю.

После устранения способствующих факторов следующим шагом является назначение медикаментозной терапии. К сожалению, проведено очень мало рандомизированных контролируемых исследований эффективности лечения БАР с быстрой цикличностью. Одной из особенностей этого расстройства является его повышенная резистентность к терапии солями лития. Однако эффективность этих препаратов существенно повышается, если удается устранить способствующие факторы, например отменить антидепрессанты или стабилизировать функцию щитовидной железы. Отметим также, что накопленные данные говорят о том, что соли лития, по-видимому, столь же эффективны, как и противосудорожные препараты (Fountoulakis K.N. et al., 2013). Успешная терапия солями лития часто сопровождается резким уменьшением циклов гипомании и мании, но депрессивные циклы при этом продолжаются. По данным многих авторов, пациенты с быстрой цикличностью, которые не отвечают на терапию солями лития, часто реагируют на терапию дивальпроексом. Как и в случае солей лития, дивальпроекс также более эффективен при мании, чем при эпизодах депрессии. Назначение ламотриджина в дополнение к другим нормотимикам или замена последних ламотриджином представляются логичными, так как наибольший эффект его проявляется в профилактике депрессивных циклов. Тем не менее накопленный опыт свидетельствует о том, что ламотриджин при БАР с быстрой цикличностью оказывает смешанный эффект. Ламотриджин оказался более эффективным при лечении быстрой цикличности у больных БАР типа II, чем БАР типа I. АВП, включая клозапин, при БАР с быстрой цикличностью оказались несколько более эффективными по сравнению с другими препаратами. Результаты контролируемых исследований комбинации оланзапин–флуоксетин, только оланзапина, арипипразола и кветиапина показали эффективность всех этих препаратов; все они уменьшали клинические проявления как депрессивных, так и маниакальных эпизодов при БАР с быстрой цикличностью. Однако у многих пациентов АВП малоэффективны.

Итак, лечение БАР с быстрой цикличностью включает идентификацию способствующих факторов и их возможное устранение и назначение комбинированной медикаментозной терапии (монотерапия часто оказывается недостаточной). АВП обычно оказываются эффективными при быстрой

цикличности, поэтому лечение мы часто начинаем именно с них. Нередко бывает целесообразно и оправдывает себя дополнительное назначение ламотриджина или дивальпроекса больным БАР с быстрой цикличностью, которые получают другой нормотимик. При отсутствии эффекта от комбинации АВП и стандартных нормотимиков оправданно назначение клозапина.

Смешанные состояния

Диагностика и лечение смешанных состояний при биполярном расстройстве значительно затруднены. Спецификатор признаков смешанного расстройства в DSM-5 применим и к БАР типа II, и к БАР типа I, и к большому депрессивному расстройству. Для диагностики смешанного состояния не требуется, чтобы полностью удовлетворялись критерии как мании, так и депрессии, поскольку в клинической практике такие случаи встречаются довольно редко, а достаточно, чтобы полностью удовлетворялись критерии одного типа нарушения настроения и три критерия другого. Например, смешанные состояния могут включать все симптомы-критерии гипомании, а также несколько симптомов депрессии. В дополнение к комбинации симптомов мании/гипомании и депрессии часто имеются и другие ассоциированные клинические проявления, включая психоз, выраженную тревогу, возбуждение и неустойчивость настроения. По меньшей мере 30% острых эпизодов при биполярном расстройстве характеризуются смешанными симптомами. Смешанное состояние может представлять собой переходное состояние от одного полюса к другому, позднюю стадию маниакального эпизода или устойчивую гибридную симптоматику, наблюдаемую у некоторых пациентов.

Работ, посвященных исследованию эффективности лечения смешанных состояний, относительно мало (Krüger S. et al., 2005). Исследования, посвященные лечению мании, часто включают пациентов со смешанным состоянием, но эти пациенты составляют небольшую часть отобранной группы. Результаты, полученные в нескольких исследованиях смешанного состояния, проведенных к настоящему времени, неоднозначны. Тем не менее можно полагать, что дивальпроекс более эффективен в лечении смешанных состояний, чем соли лития. Так, в нескольких поперечных исследованиях у пациентов со смешанным состоянием, которые не ответили на терапию солями лития, наступило существенное улучшение от дивальпроекса. Кроме того, выраженные симптомы депрессии при смешанных состояниях могли бы служить предикторами более выраженного ответа на вальпроат, чем на соли лития. Карбамазепин также можно с успехом применять для лечения смешанных состояний. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что он более эффективен в профилактике смешанных состояний, чем в их лечении. Ламотриджин оказался эффективным у пациентов с рефрактерным к лечению биполярным расстройством, в том числе в нескольких небольших открытых исследованиях. Однако необходимость постепенного и медленного повышения дозы для доведения ее до терапевтической ограничивает роль этого препарата в лечении острых состояний.

Работ, посвященных значению АВП в лечении смешанных состояний, пожалуй, больше, чем по другим препаратам. Проведено по меньшей мере 4 двойных слепых исследования оланзапина, которые включали пациентов со смешанными состояниями. R.W.Baker и соавт. (2003) проанализировали ответ на лечение у пациентов, у которых было диагностировано смешанное состояние, и обнаружили, что оланзапин по сравнению с плацебо уже в течение 1-й недели лечения уменьшал как депрессивные, так и маниакальные проявления смешанного состояния. Однако улучшение при депрессивной симптоматике могло быть обусловлено коррекцией таких нарушений, как бессонница и паранойя, а не улучшением настроения. Проведено по меньшей мере одно двойное слепое исследование кветиапина, зипрасидона и клозапина, и его результаты показали, что все эти препараты в той или иной степени эффективны и уменьшают как маниакальные, так и депрессивные симптомы у пациентов со смешанным состоянием.

Из имеющихся относительно немногочисленных данных следует, что лечение смешанного состояния целесообразно начинать с монотерапии АВП или дивальпроексом. Учитывая сложность клинических проявлений смешанного состояния, вероятность того, что такой монотерапии окажется достаточно, невелика. Если монотерапия неэффективна, следует назначить комбинацию АВП и дивальпроекса. В случае отсутствия эффекта от комбинации АВП и вальпроата можно обсудить возможность дополнительной терапии ламотриджином или солями лития. Назначения антидепрессантов вообще следует избегать, но бензодиазепины в таких случаях могут помочь наладить сон, устранить тревогу и возбуждение.

В заключение отметим, что лечить больных со смешанными состояниями трудно. Накопленных эмпирических данных недостаточно для того, чтобы сформулировать четкие рекомендации, тем не менее они показывают, что некоторые схемы лечения более эффективны по сравнению с другими, и их следует назначать в первую очередь.

Соли лития

История и показания

Соли лития, обычно карбонат и (реже) цитрат, до сих пор широко применяются в психиатрии в США. Однако в настоящее время в лечении расстройств настроения чаще используется вальпроат натрия, чем соли лития. Соли лития одобрены FDA для лечения острой мании, а также для профилактической терапии с целью предотвратить или ослабить «последующие эпизоды при маниакально-депрессивных расстройствах с манией в анамнезе». Как обсуждалось ранее, препараты лития часто применяются при различных рекуррентных эпизодических заболеваниях с выраженными аффективными симптомами и не только. Также они назначаются в качестве дополнительной терапии при аффективной лабильности с импульсивностью и периодическими вспышками гнева или агрессивными действиями и даже

Терапия солями лития: обзор	
Эффективность	Мания в рамках БАР и профилактика (показания, одобренные FDA) Усиление терапии при депрессии
Побочные эффекты	Тремор Полиурия Полидипсия Повышение массы тела Когнитивная заторможенность Гипотиреоз ↓ функция почек Дерматологические побочные эффекты Нарушения памяти
Безопасность при передозировке	Часто – летальные исходы при концентрации в крови выше 3,0 мэкв/л; токсичное действие – при концентрации выше 1,5 мэкв/л. Поддерживают водно-электролитный баланс. При высокой концентрации в крови показано промывание желудка; диурез при помощи маннитола или гемодиализ
Дозы и способы введения	Начинают с дозы 300 мг 2 или 3 раза в сутки и повышают общую дозу при необходимости и переносимости до концентрации в крови 0,6–1,2 мэкв/л при биполярной мании и 0,4–0,8 мэкв/л при усилении действия других препаратов
Отмена	Внезапная отмена связана с ↑ риском рецидива. При мании в рамках БАР медленно снижают дозу в течение 3 мес.
Лекарственные взаимодействия	Антипсихотики: могут ↑ токсичность лития Бупропион: может ↑ риск судорог Карбамазепин: нейротоксичность (редко) Диуретики: ↑ уровень лития Соли йода: ↑ гипотиреоз Блокаторы нервно-мышечного проведения: угнетение дыхания НПВП: ↑ уровень лития СИОЗС: ↑ серотониновый синдром (редко) Теофиллин: ↓ уровень лития Препараты, защелачивающие мочу: ↓ уровень лития Верапамил: ↓ или ↑ уровень лития

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

при предменструальной дисфории, алкоголизме, пограничном расстройстве личности (ПРЛ) и хронической шизофрении. Помимо этого, соли лития используются для усиления эффекта других препаратов при различных резистентных расстройствах.

Применение солей лития в психиатрии начал в 1949 г. John Cade, суперинтендант австралийской государственной больницы. Препарат оказался эффективным, несмотря на токсичность. Благодаря мониторингу концентрации ионов лития в плазме лечение стало безопасным и было положено

начало широкому применению мониторинга концентрации препаратов в крови в психиатрии. Использование солей лития в психиатрии получило всемирное распространение, однако США медленно включались в этот процесс из-за печального первого опыта применения хлорида лития без мониторинга, что сопровождалось тяжелыми токсическими реакциями, в части случаев с летальным исходом. M.Schou (1978) был первым, кто получил неопровержимые доказательства эффективности карбоната лития, выражающейся в значительном сокращении частоты и продолжительности тяжелых аффективных эпизодов при БАР. С этого времени в многочисленных двойных слепых контролируемых исследованиях было показано, что соли лития существенно уменьшают количество рецидивов как при БАР, так и при монополярном аффективном расстройстве, а также превосходят по эффективности плацебо при острой мании.

Фармакологические эффекты

За последние 30 лет получено множество данных о возможном механизме действия ионов лития при БАР. Тем не менее мы все еще очень далеки от точного понимания основных факторов эффективности этого вещества.

Сегодня очевидно, что фармакологические свойства солей лития крайне сложны. Ионы лития могут действовать на различные участки мозга по-разному и в разное время. Показано, что антибиполярный эффект солей лития, возможно, является следствием сложного взаимодействия по крайней мере трех систем. По-видимому, ионы лития изменяют баланс между возбуждающим и тормозящим эффектом различных нейромедиаторов, например серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-HT), норадреналина, глутамата, ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) и дофамина. Соли лития также влияют на нейропластичность за счет действия на киназу гликогенсинтазы, цАМФ-зависимую киназу и протеинкиназу С. И наконец, литий изменяет сигнальную активность в клетке, влияя на вторичные мессенджеры (Jope R.S., 1999).

Ионы лития усиливают серотонинергическую передачу множеством способов. Например, они активируют синтез серотонина, повышая обратный захват триптофана в синаптосомах при кратковременном применении. При длительном (2–3 нед.) приеме ионы лития увеличивают высвобождение серотонина из нейронов в париетальной коре и гиппокампе. Более того, при регулярном приеме они уменьшают количество серотониновых рецепторов подтипов 1А, 1В и 2 (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} и 5-HT_2) (Massot O. et al., 1999).

Соли лития также влияют на обмен нескольких других моноаминовых нейромедиаторов. Прежде всего, ионы лития повышают скорость синтеза норадреналина в определенных отделах мозга. В результате уменьшается выделение норадреналина при мании, однако повышается выделение метаболитов норадреналина при депрессии. Эти эффекты объясняют улучшение состояния как при мании, так и при депрессии. Сходным образом, соли лития блокируют гиперчувствительность постсинаптических дофаминовых

рецепторов, что согласуется с клиническими данными о том, что ионы лития эффективны даже при мании с психотическими симптомами.

В последние годы особый интерес вызывает влияние солей лития на систему вторичных мессенджеров. Поскольку соли лития воздействуют на различные нейромедиаторы, некоторые исследователи полагают, что основное действие препарата может быть направлено на постсинаптический сигнал, который вызывают многие нейромедиаторы. Особенно интересны в этом плане G-белки, поскольку они действуют как передатчики сигнала для нескольких типов рецепторов. G-белки крайне важны для создания баланса активности различных нейромедиаторов в головном мозге. Согласно некоторым предварительным данным, литий оказывает прямое и опосредованное влияние на G-белки и меняет их эффекты.

Значение системы фосфатидилинозитола (PI) – другой системы вторичных мессенджеров – в механизме действия лития остается неясным. Ионы лития ингибируют несколько ферментов системы PI, в том числе инозитолмонофосфатазу. Считается, что система PI влияет на активность рецепторов многих медиаторных систем, в том числе серотонинергической, холинергической и адренергической. Роль системы PI в действии солей лития требует дальнейших исследований.

Показания

Соли лития применяются в четырех основных клинических областях:

1. Быстрое купирование острой и ярко выраженной психопатологической симптоматики, например мании или ажитации.
2. Попытка модифицировать более легкие, но продолжительные или частые, но эпизодические симптомы, например хроническую депрессию или эпизодическую раздражительность.
3. Профилактическая терапия для предотвращения повторных аффективных или психотических эпизодов.
4. Усиление эффекта антидепрессантов при больших депрессивных эпизодах (см. гл. 3 и 9).

Острая мания

Невозможно окончательно доказать утверждение о том, что соли лития – единственное или основное лечение острой мании. Изначально одобрение солей лития для лечения острой мании было основано на результатах трех небольших двойных слепых исследований, выполненных до 1971 г. В более позднем исследовании лития при острой мании (Lambert P.A., Venaud G., 1992) обнаружено, что половина из 35 пациентов с острой манией, которые завершили 3-недельное исследование, отвечали на литий, и это было в 2 раза больше, чем в группе плацебо. Сходные результаты были получены в крупном мультицентровом исследовании, в котором сравнивали литий, вальпроат и плацебо при острой мании (Bowden C.L. et al., 1994). В этом исследовании

как соли лития, так и вальпроат в 2 раза чаще, чем плацебо, обеспечивали выраженную редукцию симптомов мании через 3 нед. лечения.

Монотерапия солями лития значительно более эффективна, чем плацебо и, возможно, так же эффективна, как антипсихотики при менее тяжелой мании. Возможно, соли лития действуют медленнее, чем антипсихотики при гневливой, психотической мании, шизоаффективном расстройстве или у крайне гиперактивных пациентов.

Учитывая отсроченное действие солей лития (7–14 дней), большинство врачей не ограничиваются в начале лечения мании только этими препаратами. Обычно сначала назначают антипсихотики, чтобы быстрее купировать симптомы и создать условия для последующей регулярной терапии. Затем часто добавляют литий либо на первый день лечения, либо после начала действия антипсихотика, чтобы добиться стабилизации состояния на фоне сочетанного применения этих препаратов. После выраженного улучшения некоторые врачи постепенно уменьшают дозу антипсихотика в течение нескольких месяцев так, чтобы ко времени наступления ремиссии пациент получал только соль лития. При кратковременной госпитализации на момент выписки пациент получает оба препарата, затем антипсихотик отменяют в амбулаторных условиях. В некоторых ранних исследованиях применения антипсихотиков показано, что более 50% пациентов продолжают получать антипсихотик через 6 мес. после начала лечения. В настоящее время большинство пациентов, получавших АВП при острой мании, продолжают принимать их в качестве средств поддерживающей терапии.

Альтернативная стратегия, которая длительное время пользуется популярностью, – начинать лечение острой мании с солей лития и бензодиазепина, например, лоразепама или клоназепама (Lenox R.H. et al., 1992). Такая тактика позволяет быстро устранить бессонницу и гиперактивность без токсических эффектов антипсихотиков. Тем не менее применение только этого сочетания не может считаться идеальным при психотической мании. В таких случаях сочетание трех препаратов – бензодиазепина, антипсихотика и солей лития – позволяет применять меньшие дозы первых двух препаратов во время острого эпизода, тогда как литий назначают с целью длительного его применения.

Заслуживает внимания проблема тяжелой нейротоксичности, которая в основном наблюдается при сочетании галоперидола и других высокопотенциальных антипсихотиков с солями лития. В 1970-х годах большие опасения, основаные на единичных сообщениях, вызывало возможное взаимодействие между ионами лития и галоперидолом. Однако впоследствии не было обнаружено убедительных данных о значимых взаимодействиях между солями лития и антипсихотиками, за исключением некоторых аддитивных побочных эффектов (Kessel J.B. et al., 1992). У пожилых больных или на фоне органической недостаточности возможны нейротоксические эффекты солей лития, в том числе делирий и другие изменения психического состояния даже при монотерапии в терапевтических дозах. Согласно недавним сообщениям, нейротоксичность на фоне сочетания лития с антипсихотиками проявлялась либо интоксикацией ионами лития (часто при токсических концентраци-

ях), либо ЗНС. В целом сочетание антипсихотика и солей лития безопасно и эффективно.

Поддерживающая терапия при биполярном аффективном расстройстве

Доказательства того, что соли лития эффективны для профилактики эпизодов БАР, значительно более убедительны, чем указания на эффективность при острой мании. До того как оланзапин получил одобрение по этому показанию, литий был единственным препаратом, разрешенным FDA для поддерживающей терапии БАР. По крайней мере в 10 двойных слепых контролируемых исследованиях показано, что соли лития снижают частоту рецидивов при БАР. Среди наилучших исследований солей лития – недавно выполненные работы с активным контролем ламотриджином в качестве поддерживающей терапии (Goodwin G.M. et al., 2004). В этих исследованиях подтверждена эффективность солей лития в качестве поддерживающей терапии при БАР. Кроме того, соли лития отчетливо снижают риск как суицидальных попыток, так и завершенного суицида при БАР (Baldessarini R.J. et al., 2006). Тем не менее в более ранних исследованиях быстрая отмена солей лития, возможно, влияла на частоту рецидивов. Соли лития более эффективны для профилактики мании, чем депрессии, однако успешно применяются при обоих состояниях. Тем не менее только половина, а возможно, менее половины пациентов, получающих соли лития, полностью избавляется от аффективных эпизодов даже при идеальном комплаенсе. Более того, некоторых пациентов с рецидивами мании на фоне поддерживающей терапии литием незаслуженно обвиняют в некомплаентности: в этих случаях скорее некомплаентность обусловлена рецидивом мании, чем наоборот. Кроме того, у некоторых пациентов на фоне солей лития исчезают маниакальные фазы, но продолжаются депрессивные; у некоторых оба вида фаз становятся лишь несколько легче.

Мы наблюдали многих пациентов, у которых, несмотря на прием солей лития, продолжались депрессивные и маниакальные фазы. Считалось, что они не отвечают на соли лития, однако после отмены препарата их состояние ухудшалось. Пациенты с быстрыми циклами или смешанными состояниями отвечают на соли лития хуже, чем пациенты с более редкими или типичными маниакальными состояниями. Тем не менее даже в этих случаях литий может уменьшить выраженность симптомов. Помимо этого, при тяжелых маниях стадии III с психотической дезорганизацией мышления монотерапия солями лития менее эффективна.

При назначении профилактической терапии солями лития пациенту и, по возможности, его близкому родственнику необходимо подробно объяснить цели и требования терапии солями лития, в том числе ее побочные эффекты и осложнения. Доказано, что если пациенты и их супруги посещают группы поддержки, это улучшает комплаентность и помогает справляться с трудностями.

Многие пациенты с БАР в начале поддерживающей терапии солями лития спрашивают: «Придется ли мне принимать препарат всю жизнь?» Здесь затронуты два вопроса. Во-первых, прекратятся ли эпизоды мании и депрессии, если их было несколько, и, во-вторых, не провоцирует ли резкая отмена солей лития новые аффективные эпизоды. В исследовании, в котором замену лития на плацебо сравнивали с продолжением приема солей лития, показано, что у пациентов со стабильным состоянием на фоне солей лития перевод на плацебо достаточно часто приводит к рецидиву: приблизительно у половины пациентов рецидив отмечался в течение 6 мес. после отмены лития. В другом контролируемом исследовании на небольшой выборке пациентов отмечалось быстрое развитие рецидивов, в течение нескольких дней после отмены солей лития. По нашему мнению, такое случается редко, например, у некоторых пациентов, которые экспериментируют с отменой поддерживающей терапии солями лития (или забывают его принять) на несколько дней. По нашему опыту, резкая отмена солей лития в течение 2–3 дней при развитии нежелательных явлений токсичности ионов лития никогда не приводила к быстрому рецидиву.

Вопрос об отмене солей лития не решен окончательно, однако большинство врачей полагают, что пациентам с БАР в стабильном состоянии на фоне солей лития следует принимать препарат постоянно. Получены данные о том, что резкая отмена лития после длительного лечения значительно повышает частоту и скорость развития рецидива (Faedda G.L. et al., 1993). Более постепенная отмена солей лития в течение нескольких месяцев при БАР значительно снижает риск рецидивов (Suppes T. et al., 1993). Отмена солей лития может быть связана с повышенным суицидальным риском (Tondo L. et al., 2001).

Тем не менее возникает вопрос о том, стоит ли пробовать отменить соли лития, если в течение нескольких лет состояние пациента и условия его жизни стабильны и если ранее наблюдавшиеся эпизоды были вызваны стрессом, который уже разрешился. Такие попытки отмены терапии необходимо подробно обсуждать с пациентом и его семьей, которые должны знать, что более чем у 90% пациентов с манией через определенное время наступает рецидив. Учитывая, что при резкой отмене часто наступает рецидив, дозу снижают медленно, по 300 мг в месяц. R.M.Post и соавт. (1992) сообщают, что некоторые пациенты после отмены солей лития не отвечают на него при повторном назначении в случае рецидива. Эти данные свидетельствуют в пользу длительной терапии солями лития. Тем не менее в более поздних проспективных натуралистических исследованиях показано, что при рецидиве мании пациенты, которые ранее отвечали на соли лития, отвечают на него и при повторном назначении (Coryell W. et al., 1998).

Расстройства шизофренического спектра

Получены некоторые данные, свидетельствующие о том, что при концентрации в плазме 0,8–1,1 мэкв/л литий в сочетании с антипсихотиками

эффективен при шизоаффективном расстройстве. Ранние исследования показали, что у многих пациентов наступает улучшение при добавлении лития к антипсихотику. В нескольких контролируемых исследованиях, в которых литий добавляли к антипсихотику при шизофрении с симптомами мании или без них, соли лития были в среднем эффективнее плацебо. Тем не менее при шизофрении монотерапия солями лития значительно менее эффективна, чем монотерапия антипсихотиками. Более того, в относительно недавно проведенных исследованиях эффективности вспомогательной терапии солями лития больных шизофренией убедительного подтверждения благоприятного эффекта этих препаратов, отмеченного в ранних работах, не получено (Citrome L., 2009a). В некоторых случаях хронической шизофрении с относительно ровным аффективным фоном добавление соли лития к антипсихотику приводит к очевидному, но частичному улучшению. Эффект проявляется достаточно часто, поэтому можно рекомендовать соли лития во всех случаях резистентной шизофрении или шизоаффективного психоза, однако клиническое улучшение наблюдается только у каждого пятого пациента. Также при хронической шизофрении с короткими эпизодическими вспышками гнева соли лития скорее действуют за счет снижения импульсивной гневливости, чем за счет редукции психотических симптомов. Кроме того, антисуицидное свойство солей лития может помочь некоторым больным шизофренией (Filakovic P., Eric A.P., 2013). Тем не менее при резистентных хронических психозах дополнительные препараты часто присоединяют в надежде на то, что они помогут, и продолжают назначать их месяцы и годы, даже если не наблюдается явного клинического эффекта или проявляется только незначительное улучшение. Нет оснований продолжать терапию солями лития, если в течение 6 мес. не наблюдается эффекта.

Депрессивные расстройства

Некоторые депрессивные эпизоды купируются монотерапией солями лития. В нескольких контролируемых исследованиях показано, что соли лития при большой депрессии могут быть так же эффективны, как трициклические антидепрессанты (ТЦА). Тем не менее период до развития эффекта лития при депрессии часто превышает таковой для стандартных антидепрессантов. При рекуррентной депрессии (монополярном расстройстве) соли лития так же эффективны в профилактике рецидивов, как имипрамин (Prien R. et al., 1984). В ряде исследований также показано, что добавление солей лития к ТЦА, селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторам моноаминоксидазы (ИМАО) при отсутствии ответа на антидепрессант в течение 3–6 нед. может обеспечить улучшение (см. гл. 3 «Антидепрессанты» и гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Данные масштабных исследований профилактической эффективности солей лития при рекуррентной депрессии (монополярном расстройстве)

противоречивы. В некоторых исследованиях литий был так же эффективен, как имипрамин, в других имипрамин превосходил соли лития, и оба препарата превосходили плацебо. Сочетание имипрамина и солей лития не превосходило по эффективности монотерапию имипрамином. Таким образом, врачи могут применять монотерапию солями лития для профилактики рецидива депрессии при БАР.

Наряду с уже полученными данными об антисуицидном свойстве солей лития, проявляющемся при лечении больных БАР, появляются данные о не меньшей эффективности этих препаратов в профилактике суицида у больных монополярной депрессией. F.Guzzetta и соавт. (2007) проанализировали суицидальные действия у больных с рекуррентной формой большого депрессивного расстройства, включенных в крупное исследование отдаленных результатов лечения солями лития. Исследователи показали, что у больных, которым не проводилась вспомогательная терапия солями лития, риск суицидальных попыток и завершенного суицида был на 90% выше, чем у пациентов, получавших эти препараты. В настоящее время проводится крупное многоцентровое проспективное исследование эффективности солей лития в снижении суицидального риска у больных с резистентной к препаратам депрессией, которые незадолго до включения в исследование совершили суицидальную попытку (Cipriani A. et al., 2013).

Соли лития – одно из наиболее изученных средств для усиления действия антидепрессантов. Хотя в большинстве исследований по усилению эффекта изучались ТЦА, соли лития усиливают действие различных антидепрессантов (Bschor T., Bauer M., 2006). Одно из наиболее крупных, хотя и открытых исследований усиления эффекта антидепрессантов солями лития – STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression). В этом исследовании пациенты с двумя неэффективными курсами лечения в анамнезе были рандомизированы в группы, получающие дополнительно соли лития или трийодтиронин (T_3, Цитомель). Приблизительно 16% пациентов достигли ремиссии в группе солей лития и 25% – в группе T_3 (Nierenberg A.A. et al., 2006a). Различие было статистически незначимым, однако соли лития переносились хуже, чем T_3. Очевидно, что соли лития усиливают эффект антидепрессанта, однако сейчас значительно больше альтернативных способов усилить терапию депрессии, чем 30 лет назад, и соли лития стали менее популярными при резистентных депрессиях.

Гнев и раздражительность

Получено достаточное количество данных (в основном неконтролируемых), согласно которым некоторые пациенты с эпизодическими неконтролируемыми вспышками гнева отвечают на соли лития. Безусловно, препарат не всегда эффективен в таких случаях, однако подобные, как правило непсихотические, расстройства поведения часто проявляются столь пугающим образом, что любой потенциально эффективный препарат заслуживает того, чтобы его использовать. Мы разделяем классическое положение J.Tupin

(1975), что в таких группах, как осужденные за насилие, соли лития редуцируют спонтанные или вызванные минимальными стимулами вспышки гнева, но не влияют на предумышленное агрессивное поведение. Препарат эффективен в купировании эпизодических вспышек гнева в некоторых случаях органических расстройств или задержки умственного развития. Соли лития также проявляют некоторую эффективность при эпизодических вспышках агрессии у детей и уменьшают самоповреждающее поведение при пограничном расстройстве личности. Следует отметить несколько сообщений об усилении агрессивного поведения на фоне терапии литием при пиковой активности в области височной доли на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Антиконвульсанты и антипсихотики вытеснили соли лития в лечении гнева, импульсивности и агрессии при различных расстройствах (Goedhard L.E. et al., 2006).

Побочные эффекты

Нервно-мышечная и центральная нервная система

Наиболее типичный побочный эффект солей лития – тремор, в основном в пальцах (табл. 5–2). По частоте колебаний он напоминает интенционный, вызванный кофе или наследственный тремор, будучи более частым, чем псевдопаркинсонический. Если тремор препятствует письму, почерк становится зубчатым и неровным, но не наблюдается микрографии, как при паркинсонизме. Тремор иногда усиливается на пике плазменной концентрации солей лития и может быть устранен снижением дозы. Уменьшение дозы часто приводит к снижению концентрации в крови настолько, что тремор исчезает или становится незаметным. Если показано поддерживать концентрацию ионов лития в крови на уровне, на котором развивается выраженный тремор, можно использовать пропранолол в дозе от 10 до 160 мг/сут.

У некоторых пациентов на фоне солей лития развиваются симптом зубчатого колеса и мягкие признаки паркинсонизма, а также может усиливаться исходно существующий паркинсонизм. При токсических концентрациях ионов лития развивается крупноразмашистый тремор, атаксия и дизартрия: появляются тяжелые неврологические расстройства, часто спутанность сознания, реже в сочетании с делирием. Редко при тяжелой интоксикации солями лития наблюдаются судороги.

Некоторые пациенты, принимающие соли лития, жалуются на заторможенность мышления и забывчивость, а при объективном тестировании выявляются нарушения памяти. В действительности, согласно объединенным данным о побочных эффектах солей лития, нарушение памяти, возможно, становится основной причиной некомплаентности и третьим по частоте побочным эффектом (Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990). Несмотря на то что таких пациентов часто подозревают или обвиняют в «использовании» этих симптомов, чтобы избежать необходимой терапии солями лития, по нашему мнению, эти жалобы обоснованны и определяют показания для снижения дозы или замены препарата.

Таблица 5–2. Токсические эффекты нормотимиков

Симптомы	Препарат						
	Соли лития	**Вальпроат**	**Карбамазепин**	**Габапентин**	**Ламотриджин**	**Топирамат**	**Тиагабин**
Со стороны ЦНС	Тремор Атаксия Когнитивная заторможенность	Седация Тремор Атаксия	Седация Головокружение Атаксия	Сонливость Головокружение Атаксия	Головокружение Атаксия Сонливость	Головокружение Атаксия Затруднение речи Когнитивная заторможенность	Головокружение Сонливость Трудности концентрации
Со стороны ЖКТ	Диспепсия Повышение массы тела Диарея	Диспепсия Повышение показателей печеночных проб Повышение массы тела Печеночная недостаточность (редко) Панкреатит	Диспепсия Повышение показателей печеночных проб	Диспепсия (редко)	Тошнота Рвота	Тошнота Диспепсия Абдоминальные боли	Тошнота Абдоминальные боли
Дерматологические	Сыпь Выпадение волос Акне	Сыпь Выпадение волос	Сыпь	Зуд (редко)	Сыпь Акне	Сыпь (редко) Зуд (редко)	Сыпь (редко) Алопеция
Связанные с выделительной и половой системами	Нефрогенный несахарный диабет Нефропатия	Минимальны	Синдром неадекватной секреции вазопрессина (SIADH)	Отсутствуют	Вагинит Инфекции мочевыводящих путей	Дисменорея Метаболический ацидоз[a]	Отсутствуют
Сердечные	Изменения зубца T Синоатриальная блокада	Минимальные	Аритмия	Отсутствуют	Сердцебиение (редко) Гипотензия (редко)	Изменение АД (редко)	Гипертензия Сердцебиение
Гематологические	Лейкоцитоз	Тромбоцитопения Нарушения коагуляции	Тромбоцитопения Апластическая анемия (редко)	Лейкопения (редко)	Отсутствуют	Лейкопения	Отсутствуют
Эндокринные	Гипотиреоз	Минимальные	Снижение уровня T_3, T_4	Отсутствуют	Гипотиреоз (редко)	Снижение массы тела	Зоб (редко)

Примечание. SIADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone; T_3 – трийодтиронин; T_4 – тироксин; АД – артериальное давление.

[a] Вызван гиперхлоремией.

Некоторые пациенты выражают недовольство утратой творческой активности на фоне солей лития. M.Shou (1979), пионер в разработке литиевой терапии, тем не менее утверждает, что на фоне солей лития у 75% пациентов способность к творчеству не меняется или даже повышается. Наибольший риск нейропсихологических побочных эффектов лития при БАР выявляется у пациентов молодого возраста с депрессией на фоне высокой концентрации ионов лития (Kocsis J.H. et al., 1993). Таким образом, у пациентов, которые жалуются, что соли лития влияют на их мышление или творческую активность, возможно улучшение этих функций при снижении дозы.

Кроме того, некоторые пациенты могут испытывать заторможенность и слабость, которые также усиливают ощущение замедленности мышления. Все указанные выше неврологические симптомы исчезают при отмене солей лития, однако они могут сохраняться в течение 2–5 дней дольше, чем ожидаемое нахождение ионов лития в организме.

Желудочно-кишечный тракт

При интоксикации солями лития могут совместно или изолированно развиваться хроническая тошнота и водянистая диарея. Эпизодическая тошнота только после каждого приема препарата может быть вызвана местным раздражением желудка, и ее можно устранить приемом препарата во время еды. Также может быть эффективной замена лекарственной формы. Например, при расстройствах со стороны верхних отделов ЖКТ показаны формы с замедленным/пролонгированным высвобождением. И, напротив, при диарее на фоне препарата с постепенным высвобождением следует назначить короткодействующий препарат.

Повышение массы тела и эндокринная система

У некоторых пациентов на фоне солей лития неуклонно повышается масса тела, и это вторая после когнитивных побочных эффектов причина отмены пациентами солей лития. Механизм, лежащий в основе этого побочного эффекта, неясен, однако ионы лития обладают инсулиноподобным действием, что может вызвать относительную гипогликемию (Jefferson J.W. et al., 1987). Гипогликемия, в свою очередь, может повысить аппетит и массу тела. У нескольких пациентов развивались выраженные отеки и/или они теряли несколько килограммов вскоре после отмены лития. Чаще проявляется повышенный аппетит, и пациенту часто очень трудно контролировать количество потребляемой пищи. Повышение массы тела более выражено при исходно повышенной массе тела и, вероятно, при полидипсии, возможно из-за потребления калорийных жидкостей.

В начале терапии солями лития у большинства пациентов кратковременно снижается уровень тиреоидных гормонов, в очень редких случаях развивается зоб с нормальными показателями функции щитовидной железы, за исключением повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Некоторые врачи

применяют в таких случаях тиреоидные добавки. Тем не менее мы рекомендуем экзогенные тиреоидные гормоны только при выраженном зобе или анергии.

Приблизительно у 20% пациентов, чаще у женщин, развиваются клинические признаки гипотиреоза на фоне лития, у 30% повышается уровень ТТГ (Jefferson J.W. et al., 1987).

В нашей клинике мы обычно определяем уровень ТТГ до начала терапии литием, а затем повторяем анализ через 6 мес. и ежегодно.

Нефрологические побочные эффекты

У некоторых пациентов (приблизительно у каждого пятого) соли лития вызывают выраженную полиурию с вторичной полидипсией. Иногда этот эффект может достигать степени тяжелого несахарного диабета с объемом мочи до 8 л/сут. и нарушениями концентрирования мочи и поддержания адекватного уровня ионов лития. Эти почечные эффекты связаны с уменьшением всасывания жидкости в дистальных канальцах почек и могут корректироваться снижением дозы лития или его отменой. В большинстве, но не во всех случаях почечные побочные эффекты полностью редуцируются в течение нескольких дней или недель после отмены соли лития.

Альтернативная стратегия при необходимости терапии литием на фоне выраженной полиурии – присоединение петлевых или тиазидных диуретиков. Обнаружено, что гидрохлоротиазид в дозе 50 мг/сут. снижает клиренс ионов лития приблизительно на 50% и повышает концентрацию ионов лития в плазме. Таким образом, целесообразно добавить 50 мг/сут. гидрохлоротиазида, а затем снизить дозу препарата лития на 50% и стабилизировать концентрацию лития на желаемом уровне. Это иногда бывает эффективным, как и при естественном нефрогенном несахарном диабете, и может использоваться при более мягких, но требующих лечения случаях полиурии. Во время выхода первого издания были получены сообщения о том, что амилорид (Мидамор) уменьшает вызванную ионами лития полиурию, как утверждалось, без влияния на выведение калия или концентрацию ионов лития в плазме. Тем не менее мы наблюдали нескольких пациентов, у которых концентрация ионов лития снижалась после добавления амилорида. При использовании этой стратегии необходимо тщательно следить за концентрацией лития наряду с оценкой эффективности амилорида по улучшению реабсорбции воды и снижению объема мочи.

Запрет в инструкции на сочетание солей лития и диуретиков, особенно тиазидных, в значительной степени преувеличен. Действительно, может быть опасным, если стабильная концентрация ионов лития составляет, например, 0,8 мкмоль/л и добавляют тиазидный диуретик без учета того, что концентрация ионов лития может удвоиться и внезапно вызвать интоксикацию. Это может произойти и на фоне других препаратов, в основном нестероидных противовоспалительных, например ибупрофена, напроксена и индометацина. Тем не менее мы считаем возможным начать терапию солями лития, если пациент получает тиазидные диуретики в стабильном режиме. Даже на фоне

гемодиализа возможно успешное лечение солями лития. Нарушение функции почек перед началом лечения солями лития подразумевает лишь крайне медленное повышение дозы и тщательный мониторинг концентрации ионов лития в крови.

Другой потенциально более тяжелый эффект, связанный с почками, – интерстициальный нефрит, впервые описанный датскими учеными в 1977 г. Он проявляется циррозом и разрушением почек. В настоящее время эти явления не представляются настолько опасными, как это было вначале. Тяжелые поражения почек со снижением клиренса креатинина наблюдаются очень редко. В обзоре M.J.Gitlin (1993) показано, что примерно у 5% пациентов на фоне препаратов лития в некоторой степени снижается функция почек, однако эти изменения клинически незначимы. В более позднем обзоре указывается, что полиурия, вызванная нарушениями функции канальцев, у многих пациентов прогрессирует, тогда как изменения функции клубочков остаются неизменными (Gitlin M., 1999). Пациенты, перенесшие несколько эпизодов интоксикации литием, характеризуются более высоким риском развития почечной недостаточности. Некоторые пациенты с хроническими аффективными расстройствами, которые никогда не получали соли лития, также страдают патологией почек, и не любое нарушение функции почек на фоне солей лития вызвано препаратом.

Тем не менее при поддерживающей терапии литием целесообразно проверять функцию почек каждые 6–12 месяцев. Наилучший способ – периодически измерять клиренс креатинина, однако проблемы материально-технического обеспечения и сомнения в правильности сбора пациентом суточной мочи привели к непопулярности этой процедуры. Сам по себе сывороточный креатинин – удовлетворительный показатель функции почек, поскольку продукция креатинина является функцией мышечной массы и не зависит от диеты. Обычно мы измеряем креатинин в сыворотке до назначения солей лития, и затем делаем это ежегодно или по клиническим показаниям. Концентрация ионов лития в крови при постоянной дозе также зависит от клубочковой фильтрации. Периодическое определение этих показателей позволяет выявить ранние изменения клубочковой функции. Некоторые врачи оценивают реактивную способность к концентрированию мочи. Если требуются все более низкие дозы солей лития, а концентрация креатинина постоянно повышена (более 1,6 мг/100 мл), показана консультация нефролога. Даже при почечной недостаточности решение о прекращении терапии солями лития должно быть основано на общей клинической картине. При эффективности солей лития и небольших нарушениях или расстройствах, которые могут быть не связаны с препаратом лития, можно продолжать прием препарата, однако требуются более частые лабораторные исследования.

Сердечно-сосудистая система

Соли лития могут вызывать различные доброкачественные изменения ЭКГ, в том числе увеличение и инверсию зубца Т. Сообщается о нескольких

случаях синдрома слабости синусового узла под действием солей лития. Это осложнение наблюдается крайне редко и, возможно, непредсказуемо, если подобные изменения на ЭКГ не выявляются до начала терапии солями лития. У некоторых пациентов после приема противоаритмических препаратов на фоне лития проявляются расстройства проведения в синусовом узле (Jefferson J.W. et al., 1987). У пожилых больных и пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе желательно выполнить ЭКГ до начала терапии литием. При исходно наблюдаемой брадикардии следует соблюдать определенную осторожность.

Дерматологические побочные эффекты

Сообщают о разнообразных сыпях, вызванных солями лития. Возможно, наиболее частый дерматологический эффект солей лития – акне, в таких случаях эффективна ретиноевая кислота местно. Также известны случаи обострения псориаза на фоне поддерживающей терапии литием, и относительно часто наблюдаются сухие, невоспаленные папулезные высыпания. При такой сыпи с переменным успехом применялись сульфат цинка и тетрациклины. Другая сыпь с зудом, предположительно аллергической природы, менее типична для терапии солями лития и часто исчезает при замене одного препарата лития на другой. Вероятно, это аллергическая реакция на определенные компоненты капсулы или таблетки, а не на собственно ионы лития. На фоне солей лития может наблюдаться алопеция, однако часто волосы вновь вырастают при продолжении терапии или ее отмене.

Препараты лития

В США соли лития выпускаются в нескольких формах (см. табл. 5–1). Стандартная и менее дорогая форма – карбонат в виде капсул 300 мг или делимых таблеток. Также доступны препараты карбоната лития с постепенным высвобождением и жидкая форма цитрата лития. В эквиваленте ионов чайная ложка раствора цитрата лития соответствует 300 мг карбоната лития (8 мэкв). В Европе используют другие препараты (например, сульфат лития) и другие дозировки. Несмотря на то что литий применяют уже более 50 лет, не вполне ясно, какие препараты предпочтительны для определенных целей, за исключением эффектов, связанных с ЖКТ. Цитрат лития, очевидно, показан пациентам, которые не хотят или не могут глотать таблетки.

Препараты с постепенным высвобождением обеспечивают более сглаженный пик концентрации ионов лития в крови после введения, и, возможно, в этой форме меньше лития высвобождается в желудке и больше – в тонком кишечнике. Если препарат лития раздражает желудок и вызывает тошноту после каждого приема, этот эффект можно устранить с помощью формы с постепенным высвобождением. При диарее (не связанной с высокой концентрацией ионов лития в крови) цитрат быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ, что уменьшает диарею. Тем не менее мы наблюдали пациентов,

у которых развивалась диарея на фоне стандартного карбоната лития, уменьшавшаяся при переводе на препарат лития с постепенным высвобождением. Основная проблема заключается в том, что до сих пор неясно, какие побочные эффекты лития связаны с пиковой концентрацией в крови, а какие – со стабильной концентрацией. Любой эффект, который клинически проявляется через 1–2 ч после каждого перорального приема, уменьшается после замены на форму с постепенным высвобождением. Например, тошнота может быть вызвана как раздражением слизистой оболочки желудка, так и повышением концентрации лития в крови. Первое проявляется преходящей тошнотой после каждой дозы, последнее – постоянной тошнотой.

Считается, что форма соли лития с постоянным высвобождением в целом имеет меньше побочных эффектов, и особенно связанных с концентрационной способностью канальцев, что уменьшает полиурию и полидипсию. Тем не менее для этого нет оснований, и даже, возможно, смещение основной части дозы на вечер может уменьшить нефрологические побочные эффекты. В одном из крупных европейских центров (Копенгаген) постоянно применяют однократный прием солей лития в течение многих лет, считая, что такая схема приемлема и эффективна.

Дозы и способы введения

Дозу солей лития титруют до развития терапевтического эффекта и адекватной концентрации в плазме. Считается, что для поддерживающей или купирующей терапии (кроме маниакального или психотического возбуждения) концентрации ионов лития должны быть в интервале 0,7–1,0 мэкв/л, тогда как для лечения острой мании иногда требуется концентрация до 1,5 мэкв/л. Концентрацию определяют через 12 ч после последнего приема, когда нивелируются отклонения в показателях, связанные с всасыванием, и устанавливается относительно стабильный уровень препарата в крови (см. подпункт о концентрации в крови в пункте «Трициклические и тетрациклические антидепрессанты» в главе 3 «Антидепрессанты»).

Безусловно, эти «идеальные» концентрации не являются истиной в последней инстанции и должны интерпретироваться в клиническом контексте. Пациент с выраженным тремором, чрезмерной седацией, рвотой и атаксией при концентрации ионов лития 0,8 мэкв/л либо не переносит эту концентрацию, либо страдает другим расстройством, которое вызывает эти симптомы, причем более вероятно первое. У других пациентов, получающих поддерживающую терапию, годами не развиваются аффективные эпизоды при концентрации 0,4–0,6 мэкв/л, а при постоянной раздражительности и гневливости клиническое улучшение наступает при очень низких концентрациях. Трудно доказать, что это «настоящий» или «мнимый» ответ на препарат. По нашему мнению, у многих пациентов поддерживающая терапия была бы успешной при относительно низких концентрациях ионов лития в плазме, особенно при сочетанном применении солей лития с другими препаратами. Иногда, если мания не купируется при концентрации ионов

лития 1,5 мэкв/л в течение нескольких дней и не наблюдается побочных эффектов, можно попробовать осторожно повысить концентрацию препарата.

При острой мании желательно добиться стандартной концентрации ионов лития в плазме (0,8–1,2 мэкв/л). У соматически здоровых подростков и взрослых начинают с 300 мг 2–4 раза в сутки и определяют концентрацию в плазме каждые 3–4 дня, чтобы своевременно обнаружить токсические эффекты лития. Затем дозу следует постепенно повышать (или снижать) до концентрации приблизительно 1,0 мэкв/л. У пациентов старше 60 лет или пациентов с нарушением функции почек показаны более низкие начальные дозы. У некоторых пожилых больных мы начинаем с дозы 150 мг 2 раза в сутки. В нескольких статьях изложены методы прогноза оптимальной дозы лития на основании исходной дозы и нескольких измерений концентрации в течение следующих суток. Эти методы можно использовать, однако они не лучше, чем клиническое титрование. При острых маниакальных состояниях даже при адекватной концентрации лития в плазме эффект может развиваться только через 7–14 дней. После стабилизации концентрации в крови и общего состояния анализ можно проводить реже (не 2 раза в неделю, как вначале, а, возможно, 1 раз в неделю). Если в течение 4 нед. не достигается достаточного эффекта, безопаснее полагать, что при данном остром эпизоде монотерапия препаратом лития неэффективна. На этом этапе или ранее следует рассмотреть возможность добавления второго нормотимика.

Во время ремиссии профилактическую терапию солями лития для предупреждения последующих аффективных эпизодов можно начинать даже с более низких доз (300 мг 1 или 2 раза в день); при подборе дозы часто достаточно измерять концентрацию в плазме 1 раз в неделю. В этом случае цель такая же – подобрать хорошо переносимую концентрацию, по возможности ближе к 0,8 мэкв/л. Кажется обоснованным, что более высокая концентрация в плазме связана с лучшей профилактикой. В одном из крупнейших совместных исследований, которое спонсировалось Национальным институтом психического здоровья (National Institute of Mental Health), у пациентов с концентрацией ионов лития 0,8 мэкв/л и выше значительно реже наблюдались обострения, чем при стабильной концентрации 0,6 мэкв/л или ниже. Однако данные по эффективности, полученные в этом исследовании, подвергались сомнению, поскольку у пациентов, исходно рандомизированных в группу с низкой концентрацией, дозу могли снижать настолько быстро, что это могло быть непосредственной причиной рецидива. Если в течение нескольких недель концентрация в плазме остается стабильной, достаточно измерять ее 1 раз в месяц, а после стабилизации концентрации в течение 6–12 мес. – измерять ее 1 раз в полгода или по клиническим показаниям.

При постоянной суточной дозе суточное количество препарата может распределяться во времени различным образом. Обычно удобен и хорошо переносится прием 2 раза в сутки (утром и вечером), при этом меньше вероятность пропустить прием. Считается (хотя это не доказано), что прием 1 раз в сутки повышает комплаентность и в меньшей степени вызывает полиурию.

По нашему опыту, прием 1 раз в сутки эффективен, однако некоторые пациенты испытывают заторможенность или одурманенность по утрам. Раздражение слизистой оболочки желудка после каждого приема препарата – основная причина дробного дозирования. Более низкие частые дозы обычно применяются в стационаре, однако пациентов иногда выписывают на таких же неадекватных режимах терапии, тогда как более простые и удобные режимы вполне достаточны и лучше соблюдаются пациентами в домашних условиях.

Для других целевых симптомов в менее экстренной ситуации достаточна доза 300 мг 2 раза в сутки. У некоторых пациентов, состояние которых улучшается на фоне лития, наблюдается выраженная непереносимость лития в анамнезе, что может быть вызвано чрезмерно агрессивным режимом дозирования. В таких менее острых ситуациях, возможно, достаточна концентрация в плазме 0,5–0,8 мэкв/л, и требуется более редкий мониторинг. Также важно помнить, что мы лечим пациента, а не концентрацию в плазме, и что важно тщательно и регулярно оценивать клиническое состояние и побочные эффекты. У некоторых пациентов симптомы облегчаются уже при концентрации приблизительно 0,5 мэкв/л; в этом случае не следует повышать концентрацию, если симптомы не возобновляются. Сходным образом, вынуждать пациента постоянно испытывать тошноту, заторможенность и крупноразмашистый тремор, чтобы поддержать «адекватную» концентрацию в плазме, нерационально с любой точки зрения. У пожилых больных мы рекомендуем придерживаться более низких концентраций (менее 0,6 мэкв/л).

При хронических расстройствах, проявляющихся выраженными психопатологическими симптомами, на которые направлено лечение, – депрессии, шизофрении и циклотимии, курс длительностью 4 нед. при адекватной (или наиболее переносимой) концентрации в плазме достаточен для того, чтобы определить клинический эффект лития.

Если пациент отвечал на соли лития ранее, но не принимает его уже в течение недель или месяцев и нет оснований ожидать, что в перерыве изменилась функция почек, клинически обоснованно сразу назначить прежние дозы без титрования. Тем не менее некоторым пациентам требуется постепенное повышение количеств препарата в поиске оптимальной дозы. В таких ситуациях следует возобновить частый мониторинг концентрации в крови.

Применение при беременности

Когда-то соли лития были единственными психотропными не противосудорожными/небензодиазепиновыми препаратами, которые предположительно вызывают специфический порок развития – аномалию Эбштейна (Giles J.J., Bannigan J.C., 2006). Этот серьезный порок сердца нечасто наблюдается у детей, матери которых в период беременности принимают соли лития (4,5–7,6/1000 живых новорожденных/10 000 рождений), тем не менее эта частота выше, чем в популяции в целом (Gentile S., 2012). Риск тяжелых пороков развития требует обсуждения с пациентками, которые ранее пла-

нировали беременность или уже беременны, поскольку риск повышается в основном в I триместре беременности (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). На фоне солей лития общий риск тяжелых пороков развития в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (Cohen L.S. et al., 1994). В недавно опубликованной в Израиле работе сообщается о повышенной частоте пороков развития сердечно-сосудистой системы и рекомендуется выполнять ЭхоКГ и УЗИ плода для исключения пороков сердца, если женщина принимала препараты лития в период кардиогенеза (Diav-Citrin O. et al., 2014).

Другая опасность применения лития, особенно в III триместре, – большая для гестационного возраста масса плода. В определенный период сообщалось о более высокой массе тела новорожденных на фоне приема лития матерью. Отдаленное значение увеличения массы тела новорожденного не выяснено, однако бóльшая масса тела при рождении не обязательно связана с неблагоприятными последствиями для здоровья.

БАР ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных событий в период беременности и после нее. Так, женщинам, страдающим БАР, независимо от того, лечатся они или нет, чаще приходится выполнять кесарево сечение, у них чаще наблюдаются преждевременные роды, чаще рождаются маловесные дети и дети со сниженным уровнем глюкозы в сыворотке крови (Bodén R. et al., 2012). Таким образом, риск неблагоприятного исхода беременности не ограничивается риском, ассоциированным с приемом лития или других средств лечения БАР.

По-видимому, существует фетальная «доза» лития, которая в большей степени ассоциирована с тератогенным эффектом. Используя фармакокинетическую модель воздействия лития на плод, S.Horton и соавт. (2012) рассчитали максимальную безопасную дозу лития для беременных женщин, выше которой проявляется его тератогенное действие; она составляет 400 мг 3 раза в сутки. Хотя это значение получено на фармакокинетической модели, тем не менее целесообразно по возможности ограничивать прием препаратов лития. С другой стороны, известно, что такие нормотимики, как вальпроат и карбамазепин обладают более выраженным тератогенным свойством. Антипсихотики более безопасны – по крайней мере с точки зрения возможного тератогенного эффекта, – чем любой из нормотимиков.

Антиконвульсанты

За последние 30 лет в психиатрии все больше внимания уделяют применению антиконвульсантов, в основном для стабилизации настроения (табл. 5–3). Использование этих препаратов обосновано рядом наблюдений психиатрических последствий височной эпилепсии, в том числе галлюцинаций, вспышек гнева, религиозности и т.д. Эти наблюдения в 1950-х годах побудили к применению фенитоина у психиатрических больных, что дало в лучшем случае противоречивые результаты (однако в контролируемом исследовании обнаружена эффективность фенитоина при мании; Mishory A. et al., 2000). Позже несколько групп исследователей предположили, что психические симптомы

Таблица 5–3. Дозы антиконвульсантов при БАР

Препарат	Обычный диапазон доз	Концентрация в сыворотке, мкг/мл
Вальпроат	15–60 мг/кг/сут.	50–125
Карбамазепин	200–1600 мг/сут.	6–10
Ламотриджин	50–200 мг/сут.	Неприменимо
Габапентин	900–3600 мг/сут.	Неприменимо
Окскарбазепин	600–2400 мг/сут.	Неприменимо

могут происходить от лимбических судорожных припадков и что «феномен возгорания» (kindling phenomena) играет основную роль в развитии психоза и других психических расстройств.

Вследствие этого появилось несколько сообщений о том, что другие противосудорожные препараты (например, карбамазепин и вальпроевая кислота), которые преимущественно действуют на височную долю и лимбическую систему, эффективны при БАР, особенно при острой мании. Львиную долю внимания получили три вещества: вальпроевая кислота, карбамазепин и ламотриджин (химическая структура тимолептических антиконвульсантов показана на рисунке 5–1), однако при аффективных расстройствах могут оказаться эффективными некоторые из доступных на сегодняшний день антиконвульсантов.

Вальпроат

В отличие от практически всех других препаратов, применяемых в психиатрии, вальпроевая кислота не содержит циклов. (Карбамазепин – трициклическое соединение; можно сказать, что вальпроевая кислота – ациклическое соединение.) В США этот препарат выпускается в следующих формах: вальпроевая кислота немедленного высвобождения (Депакин), вальпроат натрия (Депакин сироп); дивальпроекс натрия отсроченного высвобождения (Депакот и Депакот Sprinkle), содержащий в равном мольном соотношении вальпроевую кислоту и вальпроат натрия; форма замедленного высвобождения дивальпроекса (Депакот ER), одобренная для лечения мигрени и мании при БАР, а также инъекционная форма (Депакон). В Европе применяется амид вальпроевой кислоты (вальпромид [Депамид]). В плазме крови все эти препараты переходят в форму вальпроевой кислоты.

Вальпроат – возможно, наиболее удобный общий термин для обозначения всех этих форм выпуска. Вальпроат одобрен FDA для лечения эпилепсии при простых и сложных абсансах, парциальных судорогах, а также для профилактики мигрени. Вальпроат получил одобрение для лечения острой мании в 1994 г., затем в 2005 г. был одобрен Депакот ER. Вальпроат до сих пор относится к наиболее часто применяемым препаратам для лечения БАР в американской психиатрии. Кроме того, вальпроат продолжает применяться для лечения различных симптомов, в том числе агрессии, возбуждения и импульсивности при различных психических расстройствах.

Карбамазепин

Вальпроевая кислота

Клоназепам

Габапентин

Ламотриджин

Топирамат

Тиагабин

Окскарбазепин

Рис. 5–1. Химическая структура тимолептических антиконвульсантов.

Клинические показания

В ранней работе P.A.Lambert в конце 1960-х годов во Франции показано, что вальпроат эффективен при различных синдромах мании и шизоаффективной мании при его добавлении ко многим другим препаратам. В исследовании группы Lambert более чем у половины из 100 пациентов преимущественно с резистентной манией при шизоаффективном расстройстве (подробные характеристики авторами не указаны) отмечено умеренное улучшение. В группе из 14 пациентов с острой манией без предшествующей лекарственной терапии улучшение наблюдалось в 10 случаях. Эти результаты согласуются с данными исследования вальпроата, выполненного H.G. Jr Pope и соавт. (1991) в McLean Hospital, а также с опытом его применения в других клиниках. В исследовании H.G. Jr Pope улучшение по стандартной шкале оценки мании составляло в группе вальпроата 54% против только 5% в группе плацебо. Интересно, что антиманиакальные эффекты вальпроата часто проявлялись уже в первые несколько дней лечения.

После работы H.G. Jr Pope было выполнено несколько двойных слепых исследований эффективности вальпроата при острой мании. В наиболее крупном из них плацебо-контролируемом исследовании с участием 179 пациентов показано, что литий и вальпроат эквивалентны по эффективности при острой мании и в 2 раза эффективнее плацебо (Bowden C.L., McElroy S.L., 1995). Кроме того, получены доказательства того, что при использовании стратегии нагрузочной дозы, в рамках которой обычно назначается 20 мг/кг/сут. вальпроата, начало действия препарата возможно в пределах 5 дней (Keck P.E. et al., 1993a; McElroy S.L. et al., 1993). Также предлагается стартовая доза 30 мг/кг/сут. со снижением до 20 мг/кг через несколько дней. В настоящее время вальпроат при острой мании изучен и не менее эффективен, чем соли лития. Тем не менее и соли лития, и вальпроат действуют при этом состоянии медленнее, чем антипсихотики.

Вальпроат может быть особенно эффективен при смешанных состояниях или быстрых циклах в рамках БАР. В исследовании T.W.Freeman и соавт. (1992) показана хорошая эффективность вальпроата в сравнении с солями лития при кратковременном и длительном лечении смешанных состояний. C.L.Bowden и соавт. (Bowden C.L., Singh V., 2005; Bowden C.L. et al., 1994) сообщают, что вальпроат более эффективен, чем соли лития, при смешанных состояниях в рамках БАР, а также в быстрых циклах. В ряде других небольших открытых исследований показано, что вальпроат может действовать при смешанных и маниакальных состояниях, однако менее эффективен в профилактике депрессивных эпизодов при БАР с быстрыми циклами. По-видимому, можно ожидать хорошего эффекта вальпроата у пациентов с нарушениями на ЭЭГ в сочетании с БАР. Другие предикторы ответа на вальпроат – ПРЛ без психотических эпизодов в анамнезе (Calabrese J.R. et al., 1993). Однако даже комбинация вальпроата с солями лития или ламотриджином часто не помогает многим больным БАР с быстрыми циклами (Kemp D.E. et al., 2012), что требует назначения более эффективных препаратов при этом расстройстве.

Терапия вальпроатом: обзор	
Эффективность	Острая мания (одобрено FDA) Профилактика при БАР (может быть эффективным) Смешанные состояния, быстрые биполярные циклы Судорожные расстройства (одобрено FDA)
Побочные эффекты	Повышение массы тела Седация Желудочно-кишечные расстройства
Безопасность при передозировке	Тяжелые расстройства проявляются в основном при 20-кратном превышении стандартной концентрации в плазме. Симптомы передозировки – тошнота, рвота, угнетение ЦНС и судороги. Лечение: промывание желудка, стимуляция рвоты и вспомогательная вентиляция легких
Дозы и способы введения	Начинают с дробного введения дозы 15 мг/кг/сут. (препарат в форме немедленного высвобождения) и 25 мг/кг/сут. (препарат в форме замедленного высвобождения), можно повышать дозу до максимальной – 60 мг/кг. Достигают концентрации в сыворотке 50–100 мкг/мл
Отмена	Быстрая отмена повышает риск быстрого рецидива при БАР. В других случаях симптомы отмены не характерны
Лекарственные взаимодействия	Препараты, которые ↑ концентрацию вальпроата в сыворотке: циметидин эритромицин фенотиазины аспирин ибупрофен Препараты, которые ↓ концентрацию вальпроата в сыворотке: рифампин карбамазепин фенобарбитал этосуксимид

В нескольких открытых исследованиях показано, что вальпроат эффективен в профилактике БАР. В большинстве из этих исследований выявлено, что вальпроат более эффективно предотвращает маниакальные эпизоды, чем депрессивные. В двойном слепом продольном исследовании P.A.Lambert и G.Venaud (1992) обнаружили, что вальпроат переносился лучше и был сопоставим по эффективности с солями лития в профилактике биполярных аффективных эпизодов в течение 2 лет. Однако в масштабном мультицентровом исследовании с участием более 300 пациентов не обнаружено преимущества вальпроата перед плацебо в профилактике мании (Bowden C.L. et al., 2000). Негативный результат оценки эффективности дивальпроекса в профилактике мании в этом исследовании определялся выбором основных показателей. Тем не менее, согласно клиническому опыту применения препарата, он эффективен в поддерживающей терапии БАР.

Эффективность вальпроата при депрессивных эпизодах в рамках биполярного или монополярного депрессивного расстройства изучена недостаточно. Единственное контролируемое исследование эффективности вальпроата медленного высвобождения у больных с депрессивным эпизодом при БАР, выполненное на сегодняшний день, показало, что этот препарат после 6-недельного лечения в 2 раза повышает вероятность достижения ремиссии (Muzina D.J. et al., 2011). В нескольких неконтролируемых исследованиях и опубликованных клинических наблюдениях показано, что вальпроат может обладать умеренным антидепрессивным эффектом при депрессии в рамках БАР. Ранее мы сообщали, что вальпроат может эффективно купировать возбуждение, связанное с большой депрессией (DeBattista C. et al., 2005). Также опубликовано клиническое наблюдение успешного применения вальпроата в лечении резистентной большой депрессии. В исследованиях поддерживающей терапии, выполненных C.L. Bowden, J.K. Calabrese и соавт., показано, что дивальпроекс предотвращает депрессивные эпизоды при БАР лучше, чем плацебо, несмотря на отрицательные результаты его оценки в профилактике мании (Bowden C.L. et al., 2000). Низкие дозы вальпроата успешно применяются для лечения циклотимии (Jacobsen F.M., 1993).

В нескольких клинических наблюдениях и открытых исследованиях выявлено, что вальпроат может быть эффективен при паническом расстройстве, особенно осложненном злоупотреблением психоактивными веществами, что определяет противопоказания к применению бензодиазепинов (Baetz M., Bowen R.C., 1998; Keck P.E. et al., 1993b; Ontiveros A., Fontaine R., 1992; Woodman C.L., Noyes R. Jr, 1994). В целом мы не отмечали эффективности вальпроата при тревожных расстройствах.

В плацебо-контролируемом исследовании вальпроата при 4-недельной терапии в качестве дополнения к рисперидону или оланзапину при декомпенсации шизофрении сочетание этих антипсихотиков с вальпроатом было значительно эффективнее в редукции позитивных симптомов, чем присоединение плацебо (Casey D.E. et al., 2001). Также получены некоторые доказательства того, что вальпроат может ускорять эффект антипсихотиков при шизофрении.

Вальпроат уже многие годы используют при лечении возбуждения. В ряде открытых исследований установлено, что вальпроевая кислота эффективна при возбуждении, связанном с деменцией и травмами мозга (Herrmann N., 1998; Hilty D.M. et al., 1998; Kunik M.E. et al., 1998; Lott A.D. et al., 1995). Мы обнаружили, что пациенты с возбуждением на фоне деменции часто отвечают на вальпроат в дозе 125 мг/сут., однако нередко требуются и более высокие дозы. В контролируемых исследованиях показано, что вальпроат в низких дозах часто неэффективен, тогда как более высокие дозы нередко отменяют из-за побочных эффектов (Lonergan E.T. et al., 2004). Последнее исследование (Tariot P.N. et al., 2011) подтверждает эти наблюдения – лечение вальпроатом не вызывало статистически значимого уменьшения возбуждения по сравнению с плацебо и сопровождалось значительными побочными эффектами. Наша группа также изучала применение дивальпроекса натрия

в качестве дополнительного препарата при возбуждении, связанном с депрессией (DeBattista C. et al., 2005). В открытом исследовании длительностью 4 нед. мы обнаружили, что дивальпроекс в средней дозе 750 мг значительно уменьшает возбуждение у пациентов с депрессией.

Вальпроат также все чаще применяется для контроля агрессии, особенно при травмах мозга. В нескольких открытых исследованиях установлена способность вальпроата контролировать импульсивность, вспышки гнева, физическую агрессию и самоповреждающее поведение при травмах мозга или задержке психического развития (Geracioti T.D. Jr, 1994; Ruedrich S. et al., 1999; Wroblewsky B.A. et al., 1997). Получены доказательства того, что вальпроат может купировать разрушительное поведение у агрессивных подростков (Donovan S.J. et al., 1997). У несовершеннолетних правонарушителей препарат уменьшал вспышки агрессии (Steiner H. et al., 2003). Кроме того, подростки с высоким риском БАР и агрессивными тенденциями становились менее агрессивными на фоне вальпроата (Saxena K. et al., 2006). Аналогично, не при всех типах агрессивного поведения лечение подростков вальпроатом бывает одинаково эффективным. R.Padhy и соавт. (2011) показали, что вальпроат у подростков смягчал проявления преднамеренной агрессии, но был малоэффективным в предупреждении спонтанных вспышек агрессии у пациентов, принимавших метадон (Zarghami M. et al., 2013).

Изучены эффекты вальпроата при импульсивности, аффективной нестабильности и самоповреждениях при ПРЛ. Симптомы ПРЛ часто перекрываются с симптомами БАР типа II, что в некоторой степени является основанием для применения вальпроата при ПРЛ. Большинство исследований были небольшими и неконтролируемыми (Hirschman S. et al., 1997; Stein D.J. et al., 1995; Wilcox J.A., 1995). Тем не менее в последнем, более крупном исследовании вальпроат был значимо эффективнее плацебо при расстройствах личности кластера В (Hollander E. et al., 2005). Вальпроат считается значимым дополнительным препаратом для купирования некоторых симптомов во многих случаях ПРЛ. Для этой группы пациентов с самоповреждающим поведением вальпроат имеет преимущество перед солями лития и большинством других антиконвульсантов, связанное с меньшей токсичностью. Кроме того, добавки омега-3-жирных кислот (эйкозапентаеновой кислоты [ЭПК] в дозе 1,2 г/сут., докозагексаеновой кислоты [ДГК] в дозе 0,8 г/сут.) при терапии вальпроатом улучшают способность пациента контролировать вспышки гнева и импульсивное поведение (Bellino S. et al., 2014).

Дозы и способы введения

Период полужизни вальпроата в плазме составляет примерно 10–15 ч. Такие препараты, как карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин, при сочетанном применении с вальпроатом индуцируют печеночные ферменты и ускоряют его метаболизм, что приводит к сокращению периода полужизни вальпроата. В отличие от карбамазепина, вальпроат умеренно ингибирует ферменты печени. После достижения достаточного уровня в крови он сохраняется на

этом уровне при постоянной дозе. Концентрацию вальпроата в крови следует определять приблизительно через 12 ч после последней дозы.

Стандартную начальную дозу вальпроата 15 мг/кг/сут. при назначении лекарственной формы немедленного высвобождения делят на 2 приема. Соответственно, мужчине с массой тела в среднем 75 кг можно начинать прием с 500 мг 2 раза в сутки. В менее острых состояниях мы рекомендуем начальную дозу 250–500 мг в первый день с последующим ее постепенным повышением при условии хорошей переносимости. Некоторые врачи назначают форму вальпроата немедленного высвобождения 1 раз в сутки, чтобы повысить комплаентность. Учитывая фармакокинетику вальпроата, оптимальным, вероятнее всего, является двукратный суточный прием. Кроме того, выраженный пик концентрации в плазме при однократном приеме часто сопровождается желудочно-кишечными побочными эффектами, что ухудшает переносимость. При этом высокая концентрация этого легко связываемого гидрофильного вещества может обеспечить более эффективное проникновение в ЦНС. Форма дивальпроекса натрия с замедленным высвобождением (Депакот ER) была одобрена FDA для лечения острой мании или смешанных эпизодов БАР. Форма ER не биоэквивалентна форме с немедленным высвобождением и создает концентрацию в сыворотке на 10–20% ниже, чем Депакот, что требует повышения дозы (приблизительно на треть) при переводе на форму ER. Форма ER в несколько меньшей степени вызывает побочные эффекты, например, прибавку массы тела. В предварительных исследованиях показано, что у пациентов с БАР при переводе с формы отсроченного высвобождения Депакот на Депакот ER сохраняется хорошая переносимость препарата и состояние пациентов остается стабильным. Дозу можно повышать каждую неделю на 10 мг/кг/сут. до достижения адекватной терапевтической концентрации или максимальной дозы 60 мг/кг/сут.

Как отмечалось ранее, нагрузочная доза 20 мг/кг ускоряет начало эффекта вальпроата при острой мании. Внутривенное массивное введение дивальпроекса натрия также стабилизирует состояние при смешанном аффективном расстройстве и быстрых циклах, однако малоэффективно при депрессии в рамках БАР (Grunze H. et al., 1999a). В состоянии мании пациенты лучше переносят побочные эффекты вальпроата, чем в состоянии депрессии. Соответственно, при депрессии следует избегать нагрузочных доз.

Для антиманиакального эффекта требуется концентрация более 45 мкг/мл, причем хорошо переносятся концентрации до 100 мкг/мл. Иногда при острой мании для оптимального эффекта требуется концентрация вальпроата 125 мкг/мл. Согласно большинству источников, концентрация в крови при мании или смешанном аффективном состоянии должна составлять от 85 до 125 мкг/мл. Более высокие концентрации вызывают побочные эффекты, в том числе тромбоцитопению, повышение массы тела и седацию (Bowden C.L., Singh V., 2005). В начале терапии дивальпроекс натрия в кишечнорастворимой оболочке реже вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты, чем другие формы вальпроата. Обычно начальная доза составляет 250 мг 2 раза в день; более высокие дозы следует применять только

при острой мании. Концентрацию вальпроевой кислоты в плазме следует определять каждые несколько дней до достижения концентрации 50 мкг/мл и выше. Предполагается, что при отсутствии эффекта следует повышать дозу до концентрации более 75 мкг/мл. Концентрация значительно различается в зависимости от интервала после приема препарата. При повторных измерениях концентрации кровь следует брать через тот же промежуток времени после приема. Как и при титровании дозы других препаратов до достижения определенной концентрации в крови, конечная суточная доза может быть различной и варьирует от 750 до 3000 мг/сут. Некоторое улучшение состояния может наблюдаться через 4 дня и должно наступить в течение 2 нед. после достижения достаточной концентрации в крови. Если улучшения не наблюдается, можно повысить дозу и концентрацию в крови еще на 2 нед., однако возможны ограничения в связи с побочными эффектами. Наиболее частые побочные эффекты, которые препятствуют лечению на начальных этапах, включают седацию и желудочно-кишечные расстройства. Вальпроат переносится лучше, чем карбонат лития.

Если состояние пациента резко улучшается на фоне вальпроата, можно продолжить его прием в качестве поддерживающей терапии в той же дозе, наблюдая за возможным развитием токсических эффектов. Это обоснованный подход. Тем не менее многие пациенты, прошедшие курс вальпроата, уже принимают различные другие препараты (например, литий, антипсихотики, карбамазепин, антидепрессанты, клоназепам). Если вальпроат эффективен, можно постепенно по очереди отменить другие препараты, чтобы определить потребность в их дальнейшем применении. Некоторые из них могут оказаться ненужными, однако постепенная отмена других может спровоцировать рецидив. Только треть пациентов в достаточной степени отвечают на монотерапию, поэтому сочетание препаратов – скорее правило, чем исключение. Уровень вальпроевой кислоты в крови определяют каждую неделю до ее стабилизации и достижения предположительно адекватной концентрации, затем, во время длительной поддерживающей терапии, – раз в месяц или реже. Концентрацию следует определять повторно при появлении побочных эффектов или ухудшении состояния.

Побочные эффекты

Основное опасение в начале клинического применения вальпроата было связано с его свойством оказывать тяжелое, а иногда смертельное гепатотоксическое действие (см. табл. 5–2). Смертельные случаи наблюдались у новорожденных на фоне нескольких антиконвульсантов, особенно барбитуратов. Риск тяжелой гепатотоксичности наиболее высок у детей до 2 лет. Риск гепатотоксичности превращает задачу наблюдения за пациентами, принимающими вальпроат, в головоломку о соотношении риска и пользы. Можно определять показатели функции печени ежемесячно, поскольку нельзя быть уверенным в том, что не разовьется тяжелая гепатотоксичность. С другой стороны, согласно полученным данным, можно придерживать-

ся позиции, согласно которой не требуются частые анализы показателей функции печени, однако пациенту и его родственникам следует сообщить об отдаленном риске и ранних симптомах заболеваний печени (а именно: анорексии, желтухе, тошноте, заторможенности). Мы рекомендуем определять показатели функции печени не реже чем каждые 6–12 месяцев. Если организовано регулярное наблюдение за показателями функции печени, то минимальное повышение уровня печеночных ферментов (до величин в 3 раза выше нормы) не требует обязательной отмены препарата. Следует соотносить очевидную пользу от улучшения состояния и степень нарушения функции печени. Чем больше улучшается состояние пациента, тем больше оснований для продолжения приема вальпроата на фоне прогрессивно ухудшающихся показателей функции печени.

В разные сроки на фоне применения Депакота возможно развитие панкреатита. Мы наблюдали один случай, когда панкреатит развился после приема препарата более 1 года. У пациента появились абдоминальные боли, и повысился уровень амилазы в крови. Реакция редуцировалась после отмены препарата. Этот побочный эффект наблюдается редко, но его частота достаточна, чтобы его учитывать.

Увеличение массы тела – наиболее частая причина преждевременной отмены вальпроата. Половина пациентов, которые постоянно принимают вальпроат, страдают от повышения массы тела. Несмотря на все попытки, многие пациенты не могут контролировать массу тела. Мы обнаружили, что добавление топирамата в дозе 50–200 мг/сут. эффективно снижает аппетит у многих пациентов и может дополнительно стабилизировать настроение.

На фоне вальпроата может наблюдаться тромбоцитопения и дисфункция тромбоцитов. Следует просить пациентов сообщать о легком образовании кровоподтеков или о кровотечениях. Периодически можно определять количество тромбоцитов; если оно выше 75 000 в 1 мкл, обычно какие-либо особые меры не нужны и достаточно только наблюдения.

Седация – один из наиболее частых побочных эффектов терапии вальпроатом. Как и для других препаратов, смещение основной части дозы на вечернее время уменьшает дневную сонливость.

Расстройства со стороны ЖКТ – второй по частоте побочный эффект вальпроата после прибавки массы тела, который может проявляться тошнотой, спазмами, рвотой и диареей и является дозозависимым. Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой или sprinkle capsules дивальпроекса натрия, а также присоединение блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов (например, фамотидин (Пепсид) в дозе 20 мг 2 раза в день) позволяют скорректировать эти явления. Также могут наблюдаться атаксия и тремор.

Другой побочный эффект, алопецию, связывают с нарушением под действием вальпроата депонирования цинка и селена. Некоторые врачи советуют пациентам принимать поливитамины, обогащенные двумя этими металлами. Чаще всего используют Центрум Сильвер. При значительной алопеции вальпроат следует отменить. Для восстановления волос может потребоваться до нескольких месяцев.

При передозировке вальпроата с суицидальными намерениями редко наблюдается кома и смерть. Препарат можно вывести методом гемодиализа. Также опубликовано одно наблюдение выхода из комы, вызванной вальпроатом, с помощью налоксона.

Другой недавно обнаруженный опасный побочный эффект вальпроевой кислоты – развитие поликистоза яичников. В исследовании 238 женщин с эпилепсией у 43% пациенток, принимавших вальпроевую кислоту, был выявлен поликистоз яичников и у 17% был повышен уровень тестостерона (Isojarvi J. T. et al., 1993). Среди женщин, начавших принимать вальпроевую кислоту в возрасте до 20 лет, поликистоз яичников развивается в 80% случаев. Поскольку у 50% женщин также наблюдается ожирение на фоне вальпроата и ожирение также связано с поликистозом яичников, неясно, повышает ли вальпроат частоту поликистоза яичников вследствие непосредственного эффекта или вторично, за счет ожирения. Тем не менее, по данным Программы систематического усиления терапии при БАР (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder – STEP-BD), у женщин с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) после отмены вальпроата симптомы СПКЯ значительно уменьшаются при незначительных изменениях массы тела (Joffe H. et al., 2006). Это свидетельствует о непосредственной прямой связи вальпроата с СПКЯ вне зависимости от ожирения. Кроме того, некоторые формы эпилепсии сопряжены с поликистозом яичников вне связи с применением антиконвульсантов. Однако убедительных доказательств того, что вальпроат вызывает поликистоз яичников, не получено, несмотря на то что препарат принимали сотни и тысячи пациентов. В последних двух небольших исследованиях частота поликистоза яичников на фоне вальпроата составила 8–10%, что незначительно выше, чем в общей популяции (4–7%) (Joffe H., Cohen L. S., 2004). Некоторые детские психиатры с осторожностью назначают вальпроат у девочек-подростков с БАР из-за возможного риска поликистоза яичников (Eberle A.J., 1998). В нескольких исследованиях у женщин с БАР, которые принимали дивальпроекс, также не обнаружено связи между приемом вальпроата и поликистозом яичников (Rasgon N.L. et al., 2004). Однако высказывалось предположение о возможной роли повышенного уровня тестостерона в развитии БАР у женщин (Rasgon N.L. et al., 2005). По данным последнего исследования, у женщин, принимавших вальпроат, чаще развивается синдром поликистозных яичников и дисфункция яичников, чем у женщин, которые лечатся ламотриджином (Morrell M.J. et al., 2008). У женщин, получающих вальпроат, следует контролировать изменения массы тела, гирсутизм, акне и нарушения менструального цикла.

Лекарственные взаимодействия

Вальпроат редко вступает в значимые лекарственные взаимодействия. Метаболизм вальпроата примерно на 25% зависит от системы цитохрома P450. Ряд препаратов, конкурентно подавляющих различные ферменты системы P450 (например, циметидин, СИОЗС и эритромицин), могут повышать

концентрацию вальпроата (табл. 5–4). Помимо этого, многие нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе аспирин, также могут повышать концентрацию вальпроата. Другие препараты, например карбамазепин и рифампин, снижают концентрацию вальпроата.

Вальпроат повышает концентрацию в крови некоторых препаратов, например карбамазепина, варфарина и толбутамида. Эти взаимодействия в целом клинически незначимы, однако могут привести к необходимости снижения доз препаратов сопутствующей терапии. Вальпроат может двукратно повышать концентрацию ламотриджина при одновременном приеме и повышать риск кожной сыпи, обусловленной ламотриджином. При комбинированном применении этих препаратов дозу ламотриджина повышают очень медленно. В редких случаях на фоне вальпроата наблюдается гипераммониемия с энцефалопатией или без нее, что не обязательно сопровождается нарушением показателей функции печени. Одновременный прием топирамата и вальпроата может повысить риск таких осложнений. В инструкцию вальпроата внесено предупреждение о риске гипераммониемии при сочетанном назначении топирамата. Более того, вальпроат противопоказан при расстройствах цикла метаболизма мочевины (например, дефицит транскарбамилазы орнитина).

Применение при беременности

Если вальпроат применять в течение I триместра беременности, возможны дефекты развития нервной трубки (например, spina bifida, анэнцефалия). Поэтому вальпроат следует отменить перед планируемой беременностью. Тем не менее если продолжать прием вальпроата из-за значительного риска тяжелого рецидива БАР во время беременности, следует дополнительно назначить фолат 1 мг/сут. на ранних сроках беременности, а на сроке 18–20 нед. необходимо провести ультразвуковое исследование для диагностики аномалий развития плода. В последние 6 недель беременности также

Таблица 5–4. Лекарственные взаимодействия нормотимиков и антиконвульсантов

Антиконвульсант	Препараты, которые могут ↑ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, которые могут ↓ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, концентрация которых ↓ при сочетании с антиконвульсантом
Вальпроат	Аспирин Циметидин Кларитромицин Эритромицин Флувоксамин Флуоксетин Ибупрофен Фенотиазины Топирамат Тролеандомицин	Карбамазепин Этосуксимид Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин Примидон Рифампин	Зонисамид Клинически значимой индукции метаболизма других препаратов под влиянием вальпроата не обнаружено

Таблица 5–4 *(окончание)*

Антиконвульсант	Препараты, которые могут ↑ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, которые могут ↓ концентрацию антиконвульсанта	Препараты, концентрация которых ↓ при сочетании с антиконвульсантом
Карбамазепин	Циметидин Ципрофлоксацин Кларитромицин Дилтиазем Доксициклин Эритромицин Флуконазол Флуоксетин Флувоксамин Грейпфрутовый сок Изониазид Итраконазол Кетоконазол Нефазодон Норфлоксацин Преднизолон Пропоксифен Ингибиторы протеаз (например, ритонавир, индинавир) ТЦА Тролеандомицин Вальпроат Верапамил Варфарин	Фелбамат Фенобарбитал Рифампин	Атипичные антипсихотики Бензодиазепины Доксициклин Этосуксимид Фентанил Глюкокортикоиды Метадон Типичные антипсихотики Гормональные контрацептивы для перорального приема Фенитоин Ингибиторы протеаз ТЦА (?) Теофиллин
Ламотриджин	Вальпроат	Карбамазепин Этосуксимид Гормональные контрацептивы для перорального приема Окскарбазепин Фенобарбитал Фенитоин Примидон	Вальпроат
Окскарбазепин			Этинилэстрадиол Левоноргестрел
Топирамат			Гормональные контрацептивы для перорального приема

следует назначить витамин К, чтобы снизить риск массивного кровотечения. При риске рецидива БАР в послеродовом периоде следует возобновить применение вальпроата после родов.

Продолжающие появляться сообщения о низком коэффициенте интеллекта (IQ) у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата во внутриутробном периоде (Meador K.J. et al., 2009, 2013; Vinten J. et al., 2005), вызывают сильную обеспокоенность, и в настоящее время мы рекомендуем женщинам, которые планируют беременность или вынашивают ее, избегать применения этого препарата.

Карбамазепин

Карбамазепин был синтезирован в 1957 г. и поступил в продажу в Европе в начале 1960-х годов как средство для лечения эпилепсии, особенно с вовлеченностью височной доли. Впоследствии он широко применялся при tic douloureux (невралгии тройничного нерва). При БАР его начали применять с начала 1970-х годов, когда японские исследователи сообщили о его эффективности у многих пациентов с маниакально-депрессивными расстройствами, в том числе резистентными к солям лития. В 1980 г. J.C.Ballenger и R.M.Post сообщили об эффективности карбамазепина в двойном слепом перекрестном исследовании при остром БАР. С этого времени во многих контролируемых исследованиях подтверждена эффективность препарата при острой мании. В исследовании A.Kishimoto и соавт. (1983) показано, что препарат также эффективен в поддерживающей терапии, что впоследствии было подтверждено в ряде контролируемых исследований. Тем не менее карбамазепин не получал разрешения FDA для применения в терапии БАР до 2005 г., когда форма с длительным высвобождением (ER) – Экветро была одобрена для лечения острой мании. Мы считаем карбамазепин менее подходящим для начальной терапии при БАР, чем вальпроат, соли лития или атипичные антипсихотики, из-за того, что карбамазепин вступает в многочисленные фармакокинетические взаимодействия.

Карбамазепин обладает неблагоприятным профилем лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, что затрудняет его клиническое применение, и, несмотря на многочисленные исследования, он изучен меньше, чем соли лития или вальпроат. Тем не менее многие пациенты, резистентные к солям лития или вальпроату, отвечают на карбамазепин. Карбамазепин также часто успешно применяется в комбинации с другими нормотимиками или атипичными антипсихотиками.

Клинические показания

На сегодня выполнено множество контролируемых исследований карбамазепина в купирующей терапии острой мании, а также профилактической терапии БАР. Одобрение FDA Экветро для лечения острой мании и смешанных аффективных состояний было основано на результатах 3 контролируемых исследований (Owen R.T., 2006; Weisler R.H. et al., 2006). Во многих ранних

Терапия карбамазепином: обзор	
Эффективность	Острая мания (одобрен FDA только Экветро) Смешанные аффективные состояния, быстрые циклы при БАР (не одобрено FDA) Судорожные расстройства (одобрено FDA)
Побочные эффекты	Седация Головокружение Слабость и тошнота Атаксия
Безопасность при передозировке	Тяжелые симптомы могут проявиться при концентрации в сыворотке в 10–20 раз выше нормы. Симптомы: тошнота, рвота, угнетение ЦНС, угнетение дыхания и судороги. Лечение: промывание желудка, принудительная рвота, вспомогательная вентиляция легких
Дозы и способы введения	Для формы длительного высвобождения (XR): 200 мг 2 раза в день до терапевтического диапазона 800–1200 мг/сут. Придерживаются концентрации в плазме до 6–10 мкг/мл
Отмена	Карбамазепин не вызывает синдрома отмены при резкой отмене. Тем не менее, как и в случае других нормотимиков, быстрая отмена повышает риск быстрого рецидива. При БАР дозу снижают в течение 6 мес. При других расстройствах дозу можно снижать на 25% каждые 3 дня
Лекарственные взаимодействия	Препараты, которые могут ↑ концентрацию карбамазепина: циметидин, ципрофлоксацин, дилтиазем, флуоксетин, флувоксамин, доксициклин, флуконазол, изониазид, кетоконазол, макролиды (эритромицин, кларитромицин, тролеандомицин), нефазодон, норфлоксацин, преднизолон, пропоксифен, ингибиторы протеаз (например, ритонавир), ТЦА, вальпроат, верапамил и варфарин, грейпфрутовый сок Препараты, концентрация которых ↓ при сочетании с карбамазепином: атипичные антипсихотики, бензодиазепины, доксициклин, этосуксимид, фентанил, глюкокортикоиды, галоперидол, метадон, гормональные контрацептивы для перорального применения, фенотиазины, фенитоин, сертралин, ТЦА и теофиллин

исследованиях результаты были сомнительны из-за сочетанного применения карбамазепина с антипсихотиками или другими препаратами. Получены достаточные убедительные данные для обоснования использования карбамазепина при БАР. Отчетливый эффект карбамазепина можно прогнозировать примерно у 50% пациентов. Тем не менее у некоторых пациентов улучшение бывает неполным и сохраняются резидуальные симптомы. При острой мании препарат может действовать быстрее, чем соли лития, однако медленнее, чем антипсихотики.

У некоторых пациентов, которые отвечают на карбамазепин, состояние улучшается или стабилизируется на фоне монотерапии, другим требуется

сочетание карбамазепина с другими нормотимиками или антипсихотиками (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»). Основная проблема оценки клинического значения препаратов, подобных карбамазепину, которые применяются при тяжелых резистентных к стандартной терапии психических расстройствах, состоит в том, что перед назначением карбамазепина редко отменяют другие препараты. Позже, если состояние улучшается, доза других препаратов может снижаться вплоть до полной отмены, но может и сохраняться без изменений. По клинической картине часто трудно надежно определить, что действует именно карбамазепин и в какой момент начала действовать предшествующая терапия.

Согласно некоторым данным, карбамазепин эффективнее солей лития для поддержания стабильного состояния при быстрых циклах в рамках БАР (если в течение года наблюдается более 4 аффективных эпизодов). Несмотря на некоторые предварительные доказательства превосходства карбамазепина над солями лития, очевидно, что этот подтип БАР плохо поддается лечению любыми препаратами. По данным масштабного исследования, пациенты без быстрых циклов значительно лучше отвечали на монотерапию карбамазепином, чем пациенты с быстрыми циклами в рамках БАР (Okuma T., 1993). Сходным образом, карбамазепин может быть более эффективен, чем соли лития, при поддерживающей терапии смешанных аффективных эпизодов при быстрых циклах (Greil W. et al., 1998). Согласно некоторым данным, карбамазепин в основном эффективен при более тяжелых маниях с бредом и агрессией, чем при эйфорической, гиперактивной мании, мании с болтливостью и благодушием. Другие потенциальные показания для назначения карбамазепина – континуальные биполярные фазы, при которых между аффективными эпизодами нет периодов эутимии. В целом данные о предикторах ответа на карбамазепин противоречивы.

Применение карбамазепина при больших депрессиях недостаточно изучено. В нескольких небольших исследованиях показано, что карбамазепин может быть эффективен при биполярных депрессиях, особенно в комбинации с солями лития. В целом карбамазепин, по-видимому, значительно менее эффективен при острой депрессии, чем при острой мании. Сходным образом, в опубликованном клиническом наблюдении сообщается об эффективности карбамазепина у пациента с паническими атаками, однако существуют значительно более эффективные при паническом расстройстве препараты, чем карбамазепин, а в единственном контролируемом исследовании карбамазепина при паническом расстройстве получен отрицательный результат.

Комбинированное применение карбамазепина с антипсихотиками затрудняется тем, что карбамазепин индуцирует ферменты печени и ускоряет метаболизм некоторых других препаратов. Например, значительно снижается концентрация галоперидола. Также известно, что карбамазепин индуцирует метаболизм оланзапина, рисперидона и клозапина. Можно измерить концентрацию антипсихотиков через 2–4 нед. после добавления карбамазепина, чтобы определить изменения. Ухудшение (или улучшение) состояния у некоторых пациентов может быть связано не с эффектом карбамазепина,

а со снижением концентрации антипсихотика. Также карбамазепин может снижать концентрацию ТЦА и других антидепрессантов, что также затрудняет сочетание этих препаратов.

В предварительных исследованиях карбамазепина была показана некоторая эффективность применения при агрессивном поведении у пациентов без психотических расстройств, а также при алкогольной или бензодиазепиновой абстиненции.

Вызывает интерес исследование R.Cowdry и D.Gardiner (1988), в котором участвовали пациенты с ПРЛ с частыми импульсивными поступками. В этом небольшом двойном слепом исследовании карбамазепин значительно снижал импульсивность. По мнению всех исследователей, состояние пациентов значительно улучшилось, однако сами пациенты не ощущали выраженной эффективности препарата. В этом же исследовании пациенты чувствовали себя лучше, однако были значительно более импульсивными на фоне алпразолама. Таким образом, карбамазепин может применяться при ПРЛ. Тем не менее в таких случаях также эффективен вальпроат, который значительно проще использовать. Аналогично, окскарбазепин может также оказаться эффективным у пациентов с пограничным расстройством личности, помогая им контролировать импульсивное поведение и вспышки гнева (Bellino S. et al., 2005).

При других психических расстройствах также может наблюдаться импульсивность, вспышки агрессии и аффективная нестабильность. Пациенты с ПТСР иногда обнаруживают подобные расстройства. В ряде открытых исследований в некоторых случаях выявлена эффективность карбамазепина при подобных состояниях. Карбамазепин эффективен при лечении возбуждения и вспышек агрессии при деменции. Возможно, карбамазепин эффективен при несахарном диабете, поскольку он увеличивает выделение вазопрессина. К сожалению, эта способность карбамазепина блокируется солями лития, что делает карбамазепин неэффективным при вызванной солями лития полиурии и полидипсии. В редких случаях карбамазепин может вызывать гипонатриемию и водную интоксикацию.

Дозы и способы введения

В течение первых 8 недель терапии следует определять концентрацию карбамазепина в крови не реже 1 раза в неделю, поскольку препарат индуцирует ферменты печени и может ускорять собственный метаболизм. Концентрация, которая установилась в течение 3 нед., может на треть снизиться на 6-й неделе даже при неизменной дозе карбамазепина. Чтобы предотвратить избыточную седацию, терапию начинают с дозы 100 мг (половина таблетки) на ночь. Если препарат хорошо переносится, на 2-й день назначают по 100 мг 2 раза в день, затем несколько дней – по 200 мг 2 раза в день. Форму пролонгированного действия (Тегретол XR) часто применяют 1 раз в сутки. Концентрацию в сыворотке необходимо определять дважды в неделю в первые 2 недели, по возможности всегда через 12 ч после приема.

Дозу следует корректировать для достижения концентрации в сыворотке 4–12 мкг/мл. Более высокие дозы не обеспечивают повышения эффективности, и часто их трудно достигнуть из-за индукции печеночных ферментов. Обычно мы стараемся добиться концентрации 6–10 мкг/мл. Дальнейшее повышение концентрации сопряжено с нарастанием риска побочных эффектов. Наиболее частые признаки повышенной концентрации карбамазепина в крови – диплопия, нарушение координации и седация. Также часто развивается толерантность. При смещении основной части дозы на вечернее время уменьшается седация в дневное время.

Карбамазепин ER (Экветро) обычно назначают в дозе 400 мг/сут. в раздельных приемах, затем дозу повышают на 200 мг/сут. до целевой дозы 600–1200 мг/сут. По данным анализа объединенных данных исследований карбамазепина при БАР средняя доза составила 707 мг/сут. Максимальная изученная доза – 1600 мг/сут.

Побочные эффекты

Основные опасные побочные эффекты карбамазепина – агранулоцитоз и апластическая анемия; оба состояния потенциально летальны. Данные о частоте этих осложнений значительно варьируют, от 1 на 10000 пациентов до 1 на 125000 пациентов, как это свойственно показателям всех редких явлений. В последнее время считается, что ценность частых общих анализов крови на фоне терапии карбамазепином ограничена. Апластическая анемия, тромбоцитопения и агранулоцитоз развиваются так быстро, что для их своевременного выявления необходимы ежедневные анализы. Так, несколько экспертов высказали мнение о том, что регулярные анализы крови при терапии карбамазепином не требуются, а предупреждение пациента и/или его родственников о симптомах подавления функции костного мозга (например, лихорадке, образовании кровоподтеков, кровотечениях, боли в горле, петехиальной сыпи) более оправданно с точки зрения стоимости и эффективности.

В клинической практике при терапии хлорпромазином, на фоне которого агранулоцитоз развивается чаще, чем на фоне карбамазепина, длительное время не выполняли регулярные анализы крови. В случае клозапина, на фоне которого частота агранулоцитоза составляет 1–2%, еженедельный общий анализ крови проводится по требованию FDA. Безусловно, для карбамазепина нельзя дать таких жестких указаний. Единственное компромиссное решение – общий анализ крови при каждом определении концентрации карбамазепина в крови.

При применении карбамазепина описаны серьезные кожные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона, они указаны в предостережениях к этому препарату. Обычно риск этих осложнений составляет 1–6 случаев на 10 000 пациентов, принадлежащих к европеоидной расе и впервые получающих этот препарат; у пациентов – выходцев из стран Азии, особенно Китая, этот показатель может быть в 10 раз выше. Риск этих тяжелых кожных реакций при приеме карбамазепина,

возможно ассоциирован с HLA-B*1502, вариантом аллеля гена HLA-B, (Chew R.H., Pharm. D., personal communication, 2014).

После начала приема карбамазепина у неожиданно большого количества пациентов – 7% взрослых и 12% детей – в течение первых нескольких недель наблюдается относительная лейкопения с уменьшением количества эритроцитов или без него (Sobotka J.L. et al., 1990). Особенно высок риск значительной лейкопении у пациентов с инициальным низким содержанием лейкоцитов. Резкое уменьшение количества лейкоцитов до уровня $3{,}5 \cdot 10^9$/л наблюдается редко. При нормальной дифференцировке клеток (более $1{,}0 \cdot 10^9$/л полиморфно-ядерных лейкоцитов) и эффективности лечения прием карбамазепина можно продолжить. Тем не менее если риск высок, требуются частые анализы в первые 3 месяца лечения. После уменьшения количества лейкоцитов до уровня ниже $3{,}5 \cdot 10^9$/л у врача неизбежно возникает стремление часто выполнять анализы крови. Возможность консультации с дружелюбно настроенным, заинтересованным, готовым помочь гематологом – ценная возможность для врача, работающего с такими препаратами, как карбамазепин и клозапин.

Наиболее частые побочные эффекты карбамазепина – седация, слабость, тошнота и головокружение. На фоне более высоких доз возможны атаксия, диплопия, нарушение координации движений и нистагм. Передозировка карбамазепина может завершиться ступором с переходом в кому и смертью пациента.

Карбамазепин может также повышать уровень ферментов печени, однако тяжелая гепатотоксичность наблюдается достаточно редко. Часто повышается (до 100%) уровень γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) – показателя активности печени, и это не должно вызывать опасений, если уровень не более чем в 3 раза выше нормы. Карбамазепин, как и ТЦА, замедляет сердечную проводимость. Сыпь на фоне карбамазепина наблюдается несколько чаще, чем на фоне других психотропных средств и, согласно данным одной обзорной публикации, достигает 5% в начале терапии карбамазепином.

Лекарственные взаимодействия

Карбамазепин может влиять на метаболизм многих лекарственных средств (см. табл. 5–4), что затрудняет его клиническое применение. Очень часто оценка влияния карбамазепина на метаболизм препаратов сопутствующей фармакотерапии становится проблематичной.

Карбамазепин метаболизируется в основном изоферментом 3A3/4 цитохрома P450. На его метаболизм могут влиять препараты, которые ингибируют этот фермент, например эритромицин, кетоконазол, флувоксамин, флуоксетин и блокаторы кальциевых каналов. При сочетанном применении карбамазепина с этими препаратами необходимо тщательно следить за концентрацией карбамазепина в сыворотке.

В свою очередь, карбамазепин индуцирует печеночный метаболизм многих препаратов, которые метаболизируются изоферментом 3A3/4 цитохрома

P450, в том числе стероидов, контрацептивов для перорального приема, ТЦА, сертралина, бензодиазепинов и блокаторов кальциевых каналов. В результате этого взаимодействия снижается концентрация указанных препаратов в крови, что может сопровождаться падением их эффективности. Для некоторых препаратов, например ТЦА, можно контролировать концентрацию в плазме. Для большинства других определение концентрации в крови неинформативно. Мало данных о влиянии карбамазепина на концентрацию СИОЗС. Наблюдались случаи неэффективности гормональных контрацептивов для перорального приема при сочетании с карбамазепином. На фоне карбамазепина могут потребоваться более высокие дозы бензодиазепинов или антипсихотиков.

Получены сообщения о токсических эффектах со стороны ЦНС при сочетании карбамазепина и ламотриджина (Besag F.M. et al., 1998). В таких случаях симптомы токсичности включают головокружение и диплопию, которые связаны с изменением концентрации ламотриджина. Добавление ламотриджина к карбамазепину более рискованно, чем наоборот.

Применение клозапина на фоне карбамазепина не рекомендуется. Хотя неясно, повышает ли это сочетание риск лейкопении, но перед таким сочетанием следует попробовать другие варианты лечения.

Применение при беременности

Ранее считалось, что карбамазепин – наиболее безопасный антиконвульсант и нормотимик во время беременности. Однако в последующем выяснилось, что карбамазепин вызывает пороки развития того же типа, что гидантоин: повышение частоты черепно-лицевых дефектов, гипоплазии пальцев и ногтей, дефектов нервной трубки и задержки развития. Кроме того, по некоторым данным, воздействие карбамазепина на плод также может стать причиной низкого IQ у ребенка, хотя эта связь не такая сильная, как в случае вальпроата (Banach R. et al., 2010). Соответственно, карбамазепин следует по возможности отменить во время I триместра беременности. Как и в случае дивальпроекса натрия, добавки с фолатом могут уменьшить вероятность некоторых дефектов нервной трубки, вызванных карбамазепином. Карбамазепин проникает в молоко, и концентрация в плазме ребенка при грудном вскармливании может достигать 15% от концентрации в плазме матери (Brent N.B., Wisner K.L., 1998). Хотя влияние концентрации препарата на развитие ребенка неизвестно, грудное вскармливание не рекомендуется, если есть приемлемая альтернатива.

Ламотриджин

Ламотриджин (Ламиктал) несколько лет применялся в Европе до выпуска в США. Ламотриджин одобрен FDA для лечения парциальных сложных и генерализованных судорожных припадков. В начале 1990-х годов начались исследования ламотриджина при БАР, поскольку у пациентов с эпилепсией на фоне приема ламотриджина возникало ощущение благополучия, независимо от противосудорожного эффекта препарата. Несмотря на то что в ранних

контролируемых исследованиях при острой мании не было обнаружено эффективности ламотриджина, в последующих исследованиях поддерживающей терапии при БАР установлено, что ламотриджин отдаляет развитие следующего депрессивного или маниакального эпизода. На основании этих данных в 2003 г. ламотриджин был одобрен FDA как второй (после лития) препарат, показанный для поддерживающей терапии БАР типа I для отдаления следующих аффективных эпизодов.

Ламотриджин имеет различные фармакодинамические эффекты, которые могут объяснить его нормотимические свойства. Например, помимо уменьшения высвобождения глутамата, ламотриджин модулирует обратный захват серотонина и в целом блокирует обратный захват моноаминов, в том числе дофамина (Xie X., Hagan R.M., 1998). Несмотря на данные о том, что ламотриджин помимо антициклического эффекта имеет профиль эффектов, характерный для антидепрессанта, частота инверсии фазы при БАР на фоне ламотриджина крайне низка. Фактически в основных исследованиях поддерживающей терапии ламотриджина при БАР частота инверсии фазы не превышала таковую на фоне плацебо.

Клинические показания

Ламотриджин показан для увеличения периода до следующего аффективного эпизода при поддерживающей терапии БАР. В двух основных исследованиях участвовало более 500 пациентов с БАР типа I, что доказало эффективность ламотриджина при поддерживающей терапии. В первом исследовании терапию ламотриджином начинали на фоне гипомании или мании, а во втором — на фоне депрессивной фазы. После редукции острых аффективных эпизодов пациентов рандомизировали для назначения ламотриджина или плацебо в течение 12 мес. В этих исследованиях показано, что на фоне ламотриджина ремиссия продолжалась дольше, чем на фоне плацебо. Время наступления следующего эпизода депрессии или мании отдалялось на фоне ламотриджина иногда в 2 раза по отношению к плацебо, в большей степени для депрессивных эпизодов.

Ламотриджин эффективен и в отношении других проявлений БАР. Например, в нескольких открытых исследованиях показано, что ламотриджин также эффективен в качестве дополнительной терапии или монотерапии у пациентов, которые не отвечают на традиционные курсы лития, часто в сочетании с другими нормотимиками (Calabrese J.R. et al., 1999a, 1999b; Fogelson D.L., Sternbach H., 1997; Koek R.J., Yerevanian B.I., 1998; Kotler M., Matar M.A., 1998; Kusumakar V., Yatham L.N., 1997a, 1997b). Опубликованы отдельные клинические наблюдения эффективности ламотриджина при быстрых циклах и смешанных аффективных состояниях в рамках БАР (Fatemi S.H. et al., 1997; Kusumakar V., Yatham L.N., 1997a). Однако не во всех контролируемых исследованиях подтверждалась эффективность дополнительного включения ламотриджина в схему лечения пациентов с быстрым переключением циклов солями лития или вальпроатом (Kemp D.E. et al., 2012).

В крупном открытом исследовании (*n*=75), в котором участвовали пациенты с БАР, J.R.Calabrese и соавт. (1999b) наблюдали улучшение состояния у 48% и умеренное улучшение – у 20% пациентов с депрессивным эпизодом, получавших ламотриджин. Тем не менее в контролируемых исследованиях ламотриджин не обнаруживал эффективности при мании.

Получены доказательства того, что ламотриджин также может быть эффективен при депрессии в рамках БАР. В исследовании J.R.Calabrese и соавт. (1999b) 175 пациентов были рандомизированы в 3 группы для назначения 200 мг ламотриджина, 50 мг ламотриджина или плацебо в течение 7 нед. Хотя результаты этого раннего исследования были многообещающими, последующие 4 исследования не подтвердили эффективность монотерапии депрессии ламотриджином. Тем не менее добавление ламотриджина к терапии солями лития депрессии при БАР может способствовать улучшению состояния больных. M.L.Van der Loos и соавт. (2009) в терапию депрессии солями лития у больных БАР дополнительно включали ламотриджин или плацебо и обнаружили, что ламотриджин превосходил плацебо по снижению суммарного балла по шкале Монтгомери–Асберг для оценки депрессии и по уменьшению симптомов на 50%. К сожалению, контролируемые исследования не выявили убедительного улучшения результатов лечения депрессии при БАР.

Ламотриджин сравнивали с комбинированным препаратом Симбиакс (оланзапин–флуоксетин) при лечении депрессии у больных БАР. В одном исследовании ламотриджин оказался менее эффективным при острой депрессии у больных БАР (Brown E.B. et al., 2006). С другой стороны, переносимость ламотриджина была значительно лучше, чем Симбиакса. Кроме того, сочетание антидепрессанта с ламотриджином в качестве нормотимика имело определенное преимущество перед сочетанием антидепрессанта с рисперидоном или инозитолом в исследовании STEP-BD, посвященном резистентным депрессиям в рамках БАР (Nierenberg A.A. et al., 2006b). И наконец, как указано ранее в данной главе, ламотриджин эффективно отдаляет рецидив депрессивного или маниакального эпизода при БАР. Таким образом, ламотриджин стал вторым препаратом, который был одобрен FDA в 2008 г. для поддерживающей терапии БАР. Кроме того, при терапии биполярной депрессии ламотриджин не провоцирует инверсии фазы с развитием гипомании или мании.

В недавно проведенном исследовании ламотриджин назначали в качестве потенцирующего препарата больным с монополярной депрессией, получавшим апроксетин. Статистически достоверной разницы в эффекте между ламотриджином в дозе 400 мг/сут. и плацебо не было выявлено (Barbee J.G. et al., 2011). В перекрестном исследовании резистентных (главным образом) аффективных расстройств с быстрыми циклами ламотриджин (доля респондеров 52%), в отличие от габапентина (доля респондеров 26%), был более эффективен, чем плацебо (23% респондеров), по степени редукции симптомов (Frye M.A. et al., 2000). Согласно предварительным данным, помимо БАР, ламотриджин может успешно применяться для лечения смежных

состояний. Опубликованы отдельные клинические наблюдения эффективности ламотриджина при циклотимии, резистентной рекуррентной депрессии, шизоаффективном расстройстве (Erfurth A. et al., 1998a, 1998b) и даже ПРЛ (Pinto O.C., Akiskal H.S., 1998).

Побочные эффекты

При консервативном режиме дозирования ламотриджин в целом хорошо переносится большинством пациентов. Ламотриджин реже всех других препаратов, одобренных для профилактической терапии БАР, вызывает прибавку массы тела (Sachs G. et al., 2006) и когнитивные побочные эффекты. Тем не менее в инструкцию препарата включено предупреждение о появлении сыпи у 10% пациентов, получающих ламотриджин. Более опасны тяжелые кожные реакции, которые наблюдаются у 1 из 1000 взрослых и 1 из 100 детей. Эти реакции, в том числе синдром Стивенса–Джонсона, могут быть смертельными. Согласно нашим общим рекомендациям, пациентов следует предупреждать о риске сыпи. Мы выдаем пациентам список мер предосторожности, связанных с антигенами. Например, в первые 3 месяца лечения мы рекомендуем избегать новых продуктов питания или дезодорантов, моющих средств, косметики, кондиционеров для белья и т.д. Также следует избегать избыточной инсоляции в начале терапии. Более того, при сочетании сыпи с системными симптомами, например лихорадкой или дискомфортом во рту, глазах или мочевом пузыре, пациенту следует прекратить прием ламотриджина и обратиться за неотложной помощью. Пациентам без системных симптомов при появлении сыпи необходимо немедленно обратиться к дерматологу. Риск сыпи повышается при излишне быстром наращивании дозы или добавлении ламотриджина к вальпроату, который удваивает концентрацию ламотриджина в крови. Кроме того, у пациентов, у которых в прошлом уже развивалась сыпь на фоне ламотриджина, высока вероятность возобновления сыпи при повторном назначении препарата (Buzan R.D., Dubovsky S.L., 1998).

Наиболее часто наблюдаются следующие побочные эффекты (перечислены по убыванию частоты): головокружение, головная боль, диплопия, нарушения равновесия, седация и неосложненная сыпь. Эти симптомы наблюдались более чем у 10% пациентов, были дозозависимыми и могли уменьшаться со временем. Сообщается, что вследствие серотонинергического действия ламотриджин может снижать либидо и вызывать задержку оргазма как у мужчин, так и у женщин. Неясно, помогают ли антидоты к СИОЗС, которые приведены в главе 3 («Антидепрессанты»), при половой дисфункции, вызванной ламотриджином. Ламотриджин реже, чем соли лития или вальпроат, вызывает прибавку массы тела.

Передозировка может быть тяжелой и связана с однократным приемом ламотриджина в количестве 5 г или более. Симптомы передозировки: делирий, периорбитальный отек, генерализованная эритема, гепатит и почечная недостаточность (Briassoulis G. et al., 1998; Mylonakis E. et al., 1999). Лечение

при передозировке ламотриджина предусматривает промывание желудка и общеукрепляющие мероприятия.

Дозы и способы введения

Ламотриджин обычно назначают в стартовой дозе 25 мг/сут. в течение первой недели терапии затем постепенно повышают дозу, прибавляя по 25–50 мг/сут. каждые 2 недели. Если пациент уже получает вальпроат, прием ламотриджина следует начинать с 12,5 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 25 мг/сут. к концу 3-й недели. Далее дозу следует увеличивать очень медленно, не более чем на 12,5–25 мг/сут. каждые 2 недели. В большинстве исследований биполярного расстройства целевая доза составляет примерно 200 мг/сут. Мы наблюдали пациентов с биполярным расстройством и рекуррентной депрессией, у которых хороший эффект отмечался на дозах 50–100 мг/сут. Однако максимальная доза ламотриджина может достигать 500 мг/сут.

Явных корреляций между сывороточной концентрацией ламотриджина и терапевтическим эффектом не обнаружено, поэтому рутинный мониторинг содержания препарата в сыворотке не рекомендуется. Тем не менее в одном исследовании с небольшим числом наблюдений, в котором ламотриджин назначался для терапии шизоаффективного расстройства, при сывороточной концентрации более 10 мг/л отмечался более выраженный терапевтический эффект препарата, чем при меньших его концентрациях.

Как и все нормотимики, ламотриджин требует постепенного снижения суточной дозы перед полной его отменой, так как резкое прекращение приема препарата нежелательно. До сих пор не сообщалось о признаках синдрома отмены ламотриджина, однако следует учитывать опубликованные в литературе единичные случаи развития судорожных припадков после одномоментной отмены каждого из антиконвульсантов.

Лекарственные взаимодействия

Как отмечено ранее, основное взаимодействие ламотриджина – удвоение концентрации ламотриджина в крови при сочетании с вальпроатом и снижение концентрации ламотриджина приблизительно на 25% при сочетании с карбамазепином. Сходным образом, фенобарбитал и примидон снижают концентрацию ламотриджина в крови приблизительно на 40%. Следовательно, на фоне карбамазепина, примидона и фенобарбитала могут потребоваться более высокие дозы ламотриджина, тогда как при сочетании с вальпроатом необходимо снизить дозу вдвое. Кроме того, ламотриджин снижает концентрацию вальпроата приблизительно на 25%.

Вальпроат повышает концентрацию ламотриджина, следовательно, требуется более осторожное повышение дозы. Согласно информации в опубликованном клиническом наблюдении, сертралин может значительно повысить концентрацию ламотриджина с развитием токсических эффектов

(Kaufman K.R., Gerner R., 1998). Предполагается, что сертралин подавляет глюкуронирование ламотриджина и при добавлении даже 25 мг сертралина концентрация ламотриджина повышается на 25%. Поэтому при использовании в комбинации с сертралином необходимо снижать начальные и поддерживающие дозы ламотриджина.

Теоретически алкоголь может усилить седацию, связанную с ламотриджином. Взаимодействия с безрецептурными препаратами не изучены.

Применение при беременности

По опасности, которую ламотриджин представляет для беременных, он отнесен FDA к категории «С». В исследованиях на животных показана вероятность пороков развития, однако с участием людей подобных исследований не проводились. Как и в случае других препаратов, известный риск при отмене препарата сопоставляется с неизвестным риском при продолжении его приема. Большинству пациенток рекомендуется по возможности отменить препарат до беременности.

Другие антиконвульсанты

В последние годы появилось несколько других антиконвульсантов, которые, как вальпроат, карбамазепин и ламотриджин, исследовались в качестве средств терапии БАР и других психических расстройств (табл. 5–5). Габапентин изучен при БАР и в целом оказался неэффективен, за исключением легких форм этой патологии. В предварительных исследованиях окскарбазепина, топирамата и тиагабина при БАР получены различные результаты. На время подготовки руководства не было опубликованоданных об эффективности этосуксимида, леветирацетама и зонисамида при психических расстройствах.

Габапентин и прегабалин

Габапентин (Нейронтин) был выпущен в США в 1994 г. для дополнительной терапии фокальных судорожных припадков. У животных габапентин проявлял анксиолитические эффекты и, как и другие антиконвульсанты, изучался при терапии БАР. Когда-то полагали, что механизм действия габапентина связан с повышением содержания ГАМК в головном мозге, однако не ясно, происходит ли такое повышение, и если да, то каким образом. Габапентин не влияет на кальциевые каналы, и эта его особенность, по-видимому, имеет важное значение для его противосудорожного и обезболивающего свойства. Габапентин и химически сходный с ним прегабалин более перспективны для лечения тревожных, чем аффективных расстройств. Прегабалин и габапентин связываются с α_2-δ-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов в спинном и головном мозге. В результате уменьшается приток кальция внутрь аксона при деполяризации и высвобождение невромедиатора из нейрона. Прегабалин одобрен для лечения эпилепсии, фибромиалгии и невропатической боли, а также исследуется как средство лечения гене-

Таблица 5–5. Новые антиконвульсанты

	Прегабалин (Лирика)	Окскарбазепин (Трилептал)	Габапентин (Нейронтин)	Ламотриджин (Ламиктал)	Топирамат (Топамакс)	Тиагабин (Габитрил)
Концентрация в плазме, нг/мл	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	Неприменимо	1–234
Доза для взрослых, мг/сут.	150–600 300–450 дробно (при фибромиалгии) 150–300 дробно (при невропатической боли	600–2400	900–2400 (для поддерживающей терапии судорог)	300–500 (для поддерживающей терапии судорог) 200 (для монотерапии БАР) 100 (в сочетании с вальпроатом при БАР 400 (в сочетании с карбамазепином или другими индукторами ферментов (без сочетания с вальпроатом) при БАР)	200–400 (для поддерживающей терапии судорог) 100, в 2 приема (для профилактики мигрени)	4–32
Связывание с белками	–	40% связано	Минимальное количество связано (<3%)	55% связано	20% связано	96% связано
Период полужизни	–	2–9	5–7	25–32	20–30	7–9
Пути метаболизма	–	Изофермент 3А цитохрома P450 в печени	Препарат практически не метаболизируется в печени	Глюкуронирование/ конъюгация	20% метаболизируется в печени	Окисление/ глюкуронирование

Таблица 5–5 *(продолжение)*

	Прегабалин (Лирика)	Окскарбазепин (Трилептал)	Габапентин (Нейронтин)	Ламотриджин (Ламиктал)	Топирамат (Топамакс)	Тиагабин (Габитрил)
Способы выведения	–	Через почки (95%); с калом (5%)	Через почки	Через почки	Через почки	С мочой (25%); с калом (63%)
Наиболее распространенные лекарственные взаимодействия	Неизвестны значимые лекарственные взаимодействия; антациды уменьшают всасывание и биодоступность прегабалина	Индуцирует метаболизм препаратов при помощи изофермента 3А цитохрома P450 (в меньшей степени, чем карбамазепин); снижает концентрацию фенобарбитала, фенитоина, половых стероидных гормонов, галоперидола, вальпроевой кислоты, блокаторов кальциевых каналов и других препаратов (см. табл. 5–4)	Неизвестны значимые лекарственные взаимодействия; антациды уменьшают биодоступность габапентина на 20%; циметидин уменьшает почечный клиренс на 13%	Вальпроат увеличивает вдвое концентрацию в крови; карбамазепин уменьшает концентрацию в крови на 50%; фенитоин уменьшает концентрацию в плазме на 50%	Фенобарбитал снижает концентрацию в крови на 40%; карбамазепин уменьшает концентрацию топирамата на 50–60%; вальпроат уменьшает концентрацию топирамата на 15%; фенитоин снижает концентрацию топирамата на 48%	Карбамазепин уменьшает концентрацию тиагабина; фенитоин уменьшает концентрацию тиагабина; тиагабин уменьшает концентрацию вальпроата; фенитоин уменьшает концентрацию тиагабина; тиагабин уменьшает концентрацию вальпроата

Таблица 5–5 (*окончание*)

	Прегабалин (Лирика)	**Окскарбазепин (Трилептал)**	**Габапентин (Нейронтин)**	**Ламотриджин (Ламиктал)**	**Топирамат (Топамакс)**	**Тиагабин (Габитрил)**
Наиболее частые побочные эффекты	Сонливость, головокружение, атаксия, утомляемость	Головокружение, заторможенность, атаксия, повышение массы тела	Сонливость, головокружение, утомляемость, атаксия	Сыпь: 1 из 10 пациентов (тяжелая сыпь, например синдром Стивенса–Джонсона: 1 из 1000 пациентов), головокружение, атаксия, тошнота, рвота	Психомоторная заторможенность, снижение концентрации внимания, сонливость, утомляемость, анорексия, образование камней в почках	Головокружение, депрессия, астения, раздражительность, тремор, сонливость, когнитивный дефицит
Показания (одобренные FDA)	Парциальные судороги, постгерпетическая невралгия, фибромиалгия; невропатическая боль, ассоциированная с сахарным диабетом	Парциальные сложные судороги	Парциальные судороги, постгерпетическая невралгия	Парциальные судороги. Поддерживающая терапия при БАР типа I	Эпилепсия, профилактика мигренозной головной боли	Эпилепсия

Цит. по: Little Black Book of Psychiatry 2002; с изменениями.

рализованного тревожного расстройства (ГТР). В исследованиях получены убедительные доказательства эффективности прегабалина при ГТР, поэтому вероятно, что прегабалин будет одобрен для лечения этого тревожного расстройства. Преимущество прегабалина перед габапентином состоит в том, что его всасываемость, а следовательно, и концентрация в крови более предсказуемы.

Клинические показания. Как и для всех антиконвульсантов, за исключением дивальпроекса натрия и ламотриджина, единственное одобренное FDA показание к применению габапентина и прегабалина – дополнительная терапия сложных парциальных судорожных припадков. Оба препарата одобрены для лечения болевых синдромов, при этом прегабалин является первым препаратом, одобренным для лечения фибромиалгии, и оба препарата эффективны в лечении невропатической боли.

Тем не менее вскоре после выпуска габапентина появились сообщения о том, что он может быть эффективен при различных психических и непсихических расстройствах. Большинство психиатрических исследований габапентина за последние 7 лет были посвящены лечению БАР. Благоприятный профиль побочных эффектов и лекарственных взаимодействий габапентина делает его потенциально привлекательной альтернативой другим нормотимикам. Тем не менее информация об успешном применении габапентина при БАР в основном ограничивается единичными наблюдениями, а в более тщательных исследованиях препарат проявлял лишь умеренный нормотимический эффект.

В нескольких открытых исследованиях, большинство из которых выполнены на малых выборках, показана умеренная эффективность габапентина при БАР. В этих исследованиях габапентин, обычно в дозе 900–2700 мг/сут. был эффективен при депрессии, смешанных состояниях, мании и гипомании (Letterman L., Markowitz J.S., 1999).

Данных двойных слепых исследований значительно меньше. В одном исследовании NIMH (National Institute of Mental Health) (Frye M.A. et al., 2000), в котором изучалась эффективность габапентина в рамках 6-недельной терапии, в небольшой группе пациентов с резистентным БАР эффект зафиксирован у 26% пациентов в группе габапентина и у 23% в группе плацебо. К сожалению, более тщательно спланированные контролируемые исследования габапентина в качестве вспомогательного препарата при лечении солями лития или вальпроевой кислотой, проведенные компанией Parke-Davis, не выявили превосходства этого препарата над плацебо (Pande A.C. et al., 1999). Однако повышение дозы соли лития в группе плацебо могло маскировать эффект габапентина.

Из результатов исследований габапентина можно сделать вывод, что этот препарат не обладает значимым нормотимическим эффектом. Габапентин может быть в некоторой степени эффективен при депрессивной или маниакальной фазах БАР и обладает хорошей переносимостью. Тем не менее использование габапентина в качестве монотерапии при мании или быстрых циклах необоснованно. Судебный процесс, инициированный про-

тив производителя габапентина за неэтичное продвижение этого препарата не по показаниям, а также отсутствие исследований, доказывающих его эффективность, явились причиной значительного ограничения применения габапентина для лечения биполярного расстройства (Chace M.J. et al., 2012).

Как и в случае габапентина, данные в пользу применения прегабалина для лечения биполярного расстройства в основном ограничены небольшими открытыми исследованиями (Schaffer L.C. et al., 2013) и описанием случаев (Conesa M.L. et al., 2012). Прегабалин помогает также при акатизии, вызванной арипиразолом и другими препаратами (De Berardis D. et al., 2013).

Габапентин может быть более полезен при тревожных расстройствах, чем при БАР. В опубликованных клинических наблюдениях и двойных слепых исследованиях подтверждается эффективность габапентина при тревожных расстройствах, особенно социофобии и панических расстройствах. В рандомизированном контролируемом исследовании A.C.Pande и соавт. (1999) установили, что габапентин в дозах 900–3600 мг/сут. превосходил по эффективности плацебо в лечении 69 пациентов с социофобией. Однако отличие габапентина от плацебо по уровню эффекта хотя и было статистически значимым, но не очень выраженным с клинической точки зрения. Таким образом, габапентин может рассматриваться как ценная альтернатива с хорошей переносимостью в некоторых случаях социофобии. Габапентин также может быть ценным средством дополнительной терапии при недостаточности эффекта антидепрессантов при социофобии.

Прегабалин в дозах 150–600 мг/сут. сопоставим с бензодиазепинами по эффективности в терапии ГТР, но не вызывает зависимости (Frampton J.E., Foster R.H., 2006). На сегодняшний день проведено по меньшей мере 8 исследований, в которых показана эффективность монотерапии и вспомогательной терапии прегабалином ГТР (Wensel T.M. et al., 2012). Назначение его особенно целесообразно в качестве вспомогательного препарата при терапии СИОЗС больных с генерализованным тревожным расстройством (Both C. et al., 2014). Один из авторов этой книги, C.DeBattista, часто назначает прегабалин в дозе 150–300 мг/сут. больным ГТР, которые не реагируют на терапию, проводимую только СИОЗС. Иногда прегабалин у больных ГТР превосходит по силе действия габапентин, однако сравнительные исследования этих двух препаратов по данному показанию не проводились. Прегабалин также исследовался при других тревожных расстройствах, в том числе социофобии.

Другая область применения габапентина – лечение вызванных антипсихотиками двигательных расстройств. В работе M.C.Hardoy и соавт. (1999) применение габапентина в дозах выше 900 мг/сут. обеспечивало редукцию поздней дискинезии у 14 из 16 пациентов с различными аффективными расстройствами. При добавлении габапентина также уменьшался блефароспазм и мандибулярные дискинезии.

Наконец, в ряде небольших исследований было показано, что габапентин уменьшает симптомы отмены кокаина и алкоголя (Chatterjee C.R., Ringold A.L., 1999; Letterman L., Markowitz J.S., 1999; Myrick H., et al., 1998). По данным, недавно опубликованным B.J.Mason и соавт. (2014), габапентин

в дозах 900 и 1800 мг/сут. помогает ограничить употребление алкоголя. Более высокая доза была более эффективной. Кроме того, B.J.Mason и соавт. (2012), основываясь на результатах предварительного исследования, сообщили об эффективности габапентина в лечении пристрастия у курильщиков марихуаны.

Габапентин и прегабалин в настоящее время часто применяют при невропатических болевых синдромах. В нескольких исследованиях, в том числе двойных слепых, показана эффективность габапентина при болях, связанных с невралгией тройничного нерва (Carrazana E.J., Schachter S.C., 1998), постгерпетической невралгией (Coleman E.J., Stadel B.V., 1999; Rowbotham M., 1998) и диабетической невропатией (Backonja M. et al., 1998; Gorson K.C. et al., 1999; Morello C.M. et al., 1999). Также предполагается, что габапентин эффективен для профилактики мигрени (D'Andrea G. et al., 1999; Lampl C. et al., 1999).

В 2007 г. прегабалин стал первым препаратом, одобренным для лечения фибромиалгии (вслед за ним получил одобрение дулоксетин). Изучение результатов лечения фибромиалгии прегабалином показало, что препарат облегчает боль, улучшает сон и устраняет тревогу, но не повышает настроение, если оно подавлено (Häuser W. et al., 2009).

Побочные эффекты. Габапентин и прегабалин в целом хорошо переносятся. Наиболее частые побочные эффекты, которые приводят к отмене этих препаратов, – сонливость и головокружение. Выраженность этих симптомов можно уменьшить при помощи смещения основной части дозы на ночное время. Другие вероятные побочные эффекты габапентина и прегабалина включают атаксию, тремор, тошноту, диплопию и головную боль. Прегабалин чаще, чем габапентин, вызывает прибавку массы тела. По нашему опыту, эти побочные эффекты являются дозозависимыми, слабо выражены и поддаются коррекции. По возможности перед отменой препарата следует снизить его дозу. Головная боль часто устраняется нестероидными противовоспалительными препаратами и спонтанно уменьшается со временем. На фоне габапентина возможна прибавка массы тела, однако это происходит реже, чем при использовании других потенциальных нормотимиков. Нарушения половой функции наблюдаются редко.

И габапентин, и прегабалин не метаболизируются в значительной степени в печени и выводятся преимущественно в неизменном виде. Соответственно, эти препараты можно применять при тяжелых заболеваниях печени.

При терапии габапентином и прегабалином не наблюдалось завершенных суицидов. Передозировка обычно не вызывает неблагоприятных явлений, кроме сонливости.

Лекарственные взаимодействия. Значимых лекарственных взаимодействий габапентина или прегабалина с другими медикаментами не зафиксировано. Ни один из этих препаратов не подавляет ферменты системы цитохрома P450 и не влияет на кинетику солей лития и антиконвульсантов при сочетанном применении. Антациды могут снижать биодоступность габапентина и прегабалина на 20%, поэтому их не следует принимать одно-

временно. Алкоголь и другие вещества, угнетающие ЦНС, теоретически могут усиливать сонливость и когнитивные побочные эффекты габапентина и прегабалина.

Применение при беременности. Габапентин и прегабалин относятся к категории С, их тератогенные эффекты мало изучены. У крыс, получавших значительно более высокие дозы относительно стандартных доз у людей, габапентин подавлял процесс окостенения скелета у плода. Дефекты нервной трубки наблюдались редко. Как и в случае других антиконвульсантов, во время беременности риск, связанный с отменой габапентина, необходимо сопоставить с неизвестным риском при продолжении его приема. По возможности, габапентин следует отменить до беременности или в I триместре, пока не появятся дополнительные данные о его безопасности при беременности.

Дозы и способы введения. Габапентин обычно назначают в дозе 300 мг на ночь. При хорошей переносимости на следующий день дозу можно повысить до 300 мг 2 раза в сутки. Иногда при тревожных состояниях мы начинаем терапию габапентином с 300 мг 2 или 3 раза в сутки. У пациентов с жалобами на сонливость или головокружение основную часть дозы можно сместить на вечер, при максимальной дозе за один прием 1200 мг. После однократного приема дозы свыше 1200 мг препарат плохо всасывается. Для максимальной комплаентности мы придерживаемся двукратного приема до 1200 мг 2 раза в сутки. Тем не менее при повышении суточной дозы до 3600 мг может потребоваться ее распределение на 3 приема. Некоторым пациентам помогают дозы 900–2400 мг/сут. При болевых синдромах дозу часто увеличивают до 3600 мг/сут.

Начальная доза при лечении прегабалином обычно составляет 75 мг 2 раза в сутки, затем ее постепенно повышают до максимальной – 450 мг/сут., которую делят на 2–3 приема. Через 1 нед. дозу можно довести до 150 мг 2 раза в сутки. Целевая доза при ГТР такая же, как при эпилепсии и фибромиалгии и составляет 300–450 мг/сут. Изучена также эффективность препарата при более высокой дозе (600 мг/сут.), однако она необязательно бывает более эффективной, чем низкие дозы. При постгерпетической невралгии и невропатической боли при диабете часто эффективна доза 150–300 мг/сут.

Топирамат

Топирамат был одобрен FDA в 1998 г. Он обладает уникальным свойством среди потенциальных нормотимиков: у 20–50% пациентов масса тела не повышается, а снижается. Данные нескольких предварительных исследований предполагают, что топирамат оказывает нормотимический эффект в качестве препарата дополнительной терапии при БАР, циклотимии и шизоаффективном расстройстве (Gordon A., Price L.H., 1999; Stephen L.J. et al., 1998). К сожалению, ни в одном из 4 двойных слепых исследований не подтверждена эффективность топирамата при мании, смешанных аффективных состояниях или других проявлениях БАР (Kushner S.F. et al., 2006). В открытых исследованиях и ряде опубликованных клинических наблюдений

выявлено, что добавление топирамата к стандартному нормотимику помогает при быстрых аффективных циклах и коморбидной алкогольной зависимости, а также при агрессии при БАР. Топирамат также может быть эффективен при злоупотреблении психотропными веществами независимо от БАР.

В современной практике в терапии БАР топирамат чаще применяется как анорексиген для коррекции прибавки массы тела на фоне других нормотимиков, например оланзапина. В одном проспективном исследовании добавление топирамата к оланзапину в течение 1 года предотвращало прогнозируемую прибавку массы тела на фоне оланзапина (Vieta E. et al., 2004). В другом контролируемом исследовании показана эффективность добавления топирамата к литию у пациентов с БАР и приступами переедания (Kotwal R. et al., 2006). Топирамат также сглаживает увеличение массы тела, вызываемое солями лития у детей и подростков (Mahmoudi-Ghraei J. et al., 2012). Даже в отсутствие психических расстройств топирамат во многих случаях снижает массу тела. Сообщается о потере до 25 кг за 6 мес. при добавлении топирамата к нормотимику. По нашему опыту, обычно 50 мг/сут. топирамата – оптимальная доза для того, чтобы скорректировать прибавку массы тела.

Наиболее частые побочные эффекты топирамата – сонливость, парестезии, головокружение, нарушение зрения, анорексия и когнитивные расстройства. Когнитивные побочные эффекты связаны с наибольшим дискомфортом. Многие пациенты жалуются на заторможенность или нарушение памяти. Эти эффекты обычно наблюдаются при дозах свыше 100 мг/сут., однако могут сохраняться у пожилых больных даже при снижении дозы до 25 мг/сут. В этих случаях побочные эффекты устраняются отменой препарата. Типичными причинами преждевременной отмены топирамата являются психомоторная заторможенность, нарушения памяти, слабость и седация. На фоне применения топирамата повышается риск обострения мочекаменной болезни, особенно на фоне кетогенной диеты и/или ингибиторов карбоангидразы. Таким пациентам рекомендуется употреблять больше жидкости.

Теоретически возможен гиперхлоремический ацидоз, однако мы не наблюдали такого побочного эффекта. Риск этого состояния повышается при сочетанном применении топирамата с ингибиторами карбоангидразы (например, ацетазоламидом) при заболеваниях почек, диарее и т.д. Во время лечения топираматом рекомендуется следить за концентрацией бикарбоната в крови.

Топирамат взаимодействует с карбамазепином и вальпроатом, которые снижают концентрацию топирамата в крови на 50 и 15% соответственно. Напротив, топирамат может снижать концентрацию вальпроата приблизительно на 15%. Алкоголь усиливает сонливость и атаксию, вызванные топираматом.

Топирамат обычно назначают в дозе 12,5–25 мг/сут. с последующим ее повышением на 25 мг в неделю. В отдельных случаях топирамат в дозе 50 мг/сут. добавляют к стандартным нормотимикам или оланзапину для коррекции прибавки массы тела, связанной с этими препаратами. По нашему опыту, это эффективная стратегия при дозе топирамата 50–150 мг/сут. Для лечения

аффективных расстройств средняя доза составляет 100–200 мг/сут. дробно. Обычно максимальная доза топирамата определяется как 400 мг/сут.

Тиагабин

Тиагабин одобрен FDA в 1998 г. для лечения эпилепсии и, по-видимому, обладает свойством блокировать обратный захват ГАМК. Тиагабин обнаруживает противотревожные свойства в моделях у животных. Однако фаза III клинических испытаний, проведенных компанией Cephalon на больных с ГТР, не выявила лечебного эффекта при этом заболевании. В публикации, посвященной нескольким клиническим наблюдениям, сообщается об эффективности добавления тиагабина в схему терапии 3 пациентов с резистентным БАР (Kaufman K.R., Gerner R., 1998). В другом открытом исследовании острой мании предусматривалось быстрое повышение дозы тиагабина, однако он оказался неэффективным и плохо переносился (Grunze H. et al., 1999b). В этой небольшой серии случаев у 1 пациента развились судороги, возможно из-за быстрого повышения дозы тиагабина. Сходным образом, в открытом исследовании серии случаев применения тиагабина при резистентном БАР также зафиксирована плохая переносимость и недостаточная эффективность тиагабина (Suppes T. et al., 2002). В настоящее время нет доказательств того, что тиагабин эффективен при мании или для поддерживающей терапии БАР (Vasudev A. et al., 2011a, 2012; Young A.H. et al., 2006a, 2006b). Кроме того, тиагабин плохо переносится.

К типичным побочным эффектам тиагабина относится дозозависимая сонливость, головокружение, обмороки и тошнота. Имеются также сообщения, что тиагабин может вызывать судороги.

Тиагабин обычно назначают в дозе 4 мг/сут., затем повышают дозу на 4–8 мг в неделю. Максимальная доза тиагабина составляет 56 мг/сут.

Окскарбазепин

Окскарбазепин (Трилептал) по химической структуре напоминает карбамазепин и был одобрен в США в 2000 г. Окскарбазепин применяется в Европе много лет и используется в терапии БАР, по крайней мере, с начала 1980-х годов. Тем не менее исследования эффективности окскарбазепина при этом расстройстве ограниченны. В контролируемых исследованиях на выборках детей с БАР не обнаружено значимой эффективности окскарбазепина (MacMillan C.M. et al., 2006; Wagner K.D. et al., 2006). В нескольких небольших исследованиях и клинических наблюдениях выявлена эффективность тиагабина в качестве дополнительной терапии острой мании и, возможно, других аффективных состояний при БАР (Emrich H.M., 1990; Pratoomsri W. et al., 2005). Рандомизированные сравнительные клинические испытания показали, что окскарбазепин в качестве вспомогательного препарата при лечении солями лития обладает такой же эффективностью, как вальпроат (Suppes T. et al., 2007), и переносится лучше, чем карбамазепин (Juruena M.F. et al.,

2009). Однако в немногочисленных контролируемых исследованиях с плацебо-контролем эффективность окскарбазепина при биполярном расстройстве не подтвердилась (Vasudev A. et al., 2008, 2011b; Vieta E. et al., 2008). Мы применяли окскарбазепин при БАР как замену карбамазепина при его непереносимости или опасности лекарственных взаимодействий. Как и в случае карбамазепина, мы иногда применяем окскарбазепин при возбуждении.

Основное преимущество окскарбазепина перед его химическим аналогом, карбамазепином, возможно, состоит в лучшей переносимости, а также в том, что он не индуцирует собственный метаболизм и меньше вступает в значимые лекарственные взаимодействия. Важно, что окскарбазепин не вызывает значительных нарушений состава крови, например апластической анемии, что иногда наблюдается на фоне карбамазепина. Однако описан случай нейтропении, обусловленной окскарбазепином (Hsiao Y.T. et al., 2010).

Окскарбазепин в меньшей степени индуцирует фермент 3А3/4 цитохрома Р450 по сравнению с карбамазепином. Тем не менее окскарбазепин может снизить эффективность гормональных контрацептивов, а также концентрацию вальпроата, фенитоина и других препаратов. По этой причине важно рекомендовать пациентам, которые принимают гормональные контрацептивы, перейти на контрацептивы с большей дозой или дополнить их барьерными методами.

Окскарбазепин обычно назначают в дозе 300 мг 2 раза в сутки и постепенно повышают дозу до 2400 мг/сут. В клинических испытаниях окскарбазепина на больных с биполярным расстройством средняя доза препарата в большинстве случаев составляла 600–1200 мг/сут. По нашему опыту, для лечения психических расстройств необходимы дозы окскарбазепина приблизительно на 50% выше, чем карбамазепина. Экспериментальный препарат эсликарбазепин, родственный окскарбазепину, возможно, также может быть эффективен при биполярном расстройстве (Nath K. et al., 2012).

Леветирацетам, зонисамид и этосуксимид

С неожиданным появлением множества антиконвульсантов на рынке США эти препараты привлекли интерес в качестве потенциальных средств терапии БАР и других психических нарушений. Леветирацетам – антиконвульсант с благоприятным профилем побочных эффектов. В максимальных переносимых дозах у некоторых пациентов наблюдается сонливость и слабость, однако леветирацетам незначительно влияет на массу тела и практически не вызывает когнитивных нарушений и половой дисфункции. По данным нескольких опубликованных клинических наблюдений и небольшого открытого исследования, леветирацетам в дозах от 500 мг 2 раза в сутки до 1500 мг 2 раза в сутки эффективен при острой мании и депрессии и вызывает лишь небольшое количество побочных эффектов (Post R.M. et al., 2005). Тем не менее в настоящее время не получено убедительных доказательств эффективности препарата при БАР и ограниченный опыт применения препарата не позволяет сделать однозначных выводов. Контролируемые иссле-

дования эффективности леветирацетама при биполярном расстройстве дали отрицательный результат (Saricicek A. et al., 2011), а Канадская ассоциация по проблемам лечения аффективных и тревожных расстройств (CANMAT) в настоящее время не рекомендует применять леветирацетам для лечения депрессии у больных БАР, основываясь на отсутствии доказательств его эффективности (McIntyre R.S. et al., 2012).

Есть сообщения, что зонисамид в дозе 100–600 мг/сут., используемый в качестве дополнительного метода лечения, способен улучшить течение маниакальных и депрессивных симптомов (Ghaemi S.N. et al., 2006b, 2008). Кроме того, зонисамид, подобно топирамату, может быть эффективен в качестве вспомогательного препарата при назначении больным БАР для предупреждения увеличения массы тела (Wang P.W. et al., 2008). Нами было выявлено также, что зонисамид в дозе 200–400 мг/сут., как и топирамат, способствует похуданию у больных с биполярным расстройством. Однако зонисамид в некоторых случаях усиливает аффективные расстройства (McElroy S.L. et al., 2005). Так, в единственном контролируемом исследовании, описанном на сегодняшний день в литературе, не удалось доказать эффективность зонисамида в качестве вспомогательного препарата при мании или смешанных состояниях (Dauphinais D. et al., 2011). Зонисамид, по-видимому, можно будет также применять в качестве аноректика; доказана его способность уменьшать прибавку массы тела, вызываемую оланзапином при лечении больных БАР и шизофренией (McElroy S.L. et al., 2012). Однако когнитивные расстройства, вызываемые зонисамидом, ограничивают его применение в дозах, которые препятствуют увеличению массы тела.

На сегодняшний день в литературе нет сведений об эффективности этосуксимида при БАР. Как и зонисамид, этосуксимид также применяют в качестве аноректика. Описаны случаи психоза, появления суицидальных мыслей и мании при лечении этосуксимидом (Chien J., 2011). Так что, пока не ясно, какую роль может играть этосуксимид в лечении больных БАР.

Антипсихотики

Антипсихотики давно признаны эффективными средствами лечения острой мании (см. гл. 4 «Антипсихотики»). Хлорпромазин был вторым препаратом после лития, одобренным для лечения острой мании. Поскольку все стандартные нормотимики (литий, вальпроат, карбамазепин) требуют мониторинга, медленно начинают действовать и не столь эффективны в депрессивной фазе, атипичные антипсихотики все чаще применяются как нормотимики. Фактически атипичные антипсихотики в основном применяются для лечения аффективных расстройств. Оланзапин имеет больше одобренных FDA показаний при БАР, чем литий. Оланзапин (в сочетании с флуоксетином) давно одобрен для лечения острой мании, а затем рекомендован для поддерживающей терапии и лечения острой депрессии при БАР. По сравнению с литием и карбамазепином антипсихотики быстрее купируют возбуждение, ажитацию, расстройства мышления и психотические симптомы при острой мании.

Тем не менее даже в случаях без психотических проявлений антипсихотики не менее, а возможно, и более эффективны, чем литий. Как и оланзапин, другие АВП более универсальны, чем литий или вальпроат при различных состояниях в рамках БАР.

Оланзапин одобрен FDA для лечения острой мании в 2000 г. и для поддерживающей терапии БАР в 2003 г. В течение нескольких лет были получены доказательства эффективности оланзапина при смешанных аффективных состояниях (Ketter T.A. et al., 1998; Zullino D., Baumann P., 1999), депрессии при БАР (Weisler R.H. et al., 1997) и острой мании (Ravindran A.V. et al., 1997). В основном двойном слепом исследовании с участием 139 пациентов с манией доля ответивших на оланзапин составила 48%, тогда как процент пациентов с плацебо-эффектом был в 2 раза меньше (Tohen M. et al., 1999). Переносимость оланзапина в этом исследовании была хорошей. В настоящее время получены многочисленные положительные результаты применения оланзапина при острой мании. Проведены два испытания, в которых оланзапин сравнивали с вальпроатом в терапии острой мании (Tohen M. et al., 2003a; Zajecka J.M. et al., 2002). В обоих исследованиях оланзапин был более эффективен, чем вальпроат, однако только в более крупном испытании (Tohen M. et al., 2003a) это различие было статистически значимым. При этом оланзапин вызывал больше побочных эффектов. Согласно отдельным клиническим наблюдениям, у некоторых пациентов оланзапин может провоцировать гипоманию или манию (Lindenmayer J.P., Klebanov R., 1998; Reeves R.R. et al., 1998). Тем не менее очевидно, что оланзапин и другие атипичные антипсихотики, по всей видимости, редко вызывают инверсию фазы с развитием мании и эффективны в длительной профилактической терапии БАР. Монотерапия оланзапином также эффективнее плацебо при депрессии в рамках БАР, однако в сочетании с флуоксетином эффективность оланзапина еще выше (Tohen M. et al., 2003b). В целом сочетание оланзапина и СИОЗС более эффективно, чем монотерапия оланзапином (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

На сегодняшний день эффективность при острой мании подтверждена для каждого атипичного антипсихотика, за исключением клозапина и илоперидона, как минимум в двух двойных слепых исследованиях (например, Keck P.E. et al., 2003a, 2003b). Кветиапин, зипрасидон, рисперидон, азенапин, луразидон и арипипразол одобрены для лечения острой мании. Несмотря на то что оланзапин эффективно увеличивает длительность ремиссии при БАР типа I, некоторые пациенты не переносят длительного лечения оланзапином. В ряде случаев препятствием к длительной терапии оланзапином становятся прибавка массы тела или метаболические расстройства. Арипипразол и кветиапин также обнаруживают эффективность в поддерживающей терапии БАР и в ряде случаев могут служить альтернативой оланзапину. Кроме того, в настоящее время несколько АВП одобрены для лечения БАР.

Оланзапин был первым препаратом, одобренным в сочетании с флуоксетином для лечения депрессии при БАР, а в 2006 г. по этому показанию был

одобрен кветиапин в качестве средства монотерапии. Относительно недавно для лечения резистентной монополярной депрессии был одобрен комбинированный препарат оланзапина и флуоксетина (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). Исследования эффективности зипрасидона и арипипразола при депрессии в рамках БАР продолжаются, и будет неудивительно, если оба препарата окажутся так же эффективны, как кветиапин и оланзапин. Сходным образом, практически все атипичные антипсихотики изучены в качестве средств профилактической терапии БАР. Несомненно, значение атипичных антипсихотиков в лечении БАР будет и дальше неуклонно возрастать относительно антиконвульсантов и препаратов других классов.

Несмотря на то что клозапин не изучался в крупных исследованиях при БАР, в некоторых случаях этого заболевания его применение целесообразно. Клозапин эффективен при резистентном БАР, в том числе при быстрых циклах и сочетании с психотическими симптомами (Green A.I. et al., 2000; Kimmel S.E. et al., 1994; Suppes T. et al., 1994). Токсичность клозапина ограничивает его применение: он выступает только в качестве средства третьего ряда, т.е. в случаях неэффективности стандартных препаратов.

Из АВП в 2009 г. для лечения острой мании и смешанных состояний у взрослых больных БАР типа I был одобрен азенапин (см. гл. 4 «Антипсихотики»). Два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования длительностью 3 нед. выявили превосходство азенапина над плацебо (Citrome L., 2009b). Преимущество азенапина перед другими АВП не доказано, однако он в меньшей степени склонен вызывать увеличение массы тела, чем клозапин и кветиапин. Другим препаратом, которым можно лечить БАР, является луразидон. Он был одобрен для лечения острой мании, а затем в 2013 г. – для монотерапии депрессии у больных БАР. Преимущество луразидона заключается и в том, что способность вызывать повышение массы тела и метаболические эффекты у него менее выражена, чем у оланзапина и кветиапина.

Помимо одобренных АВП, в будущем, возможно, будут одобрены для лечения БАР и другие препараты этого класса. Из них стоит отметить карипразин, являющийся парциальным агонистом D_2- и D_3-рецепторов. Результаты фазы II и III клинических испытаний показали, что карипразин эффективен в лечении шизофрении, мании и депрессии при БАР, а также резистентной формы депрессии в качестве дополнения к стандартной терапии. Однако у карипразина довольно выраженный седативный эффект, также препарат вызывает более выраженные побочные метаболические эффекты, чем многие другие АВП. По непонятным пока причинам при БАР карипразин лучше переносится, чем при шизофрении. Учитывая не совсем благоприятный профиль побочных эффектов, пока трудно судить, будет ли этот препарат одобрен FDA, и если будет, то каковы будут показания к его применению. Дозы карипразина при лечении БАР колеблются в диапазоне 3–12 мг/сут., составляя в среднем 4–5 мг/сут.

Бензодиазепины

Сообщается, что некоторые бензодиазепины, особенно клоназепам и лоразепам, эффективны при острой мании. Вначале считалось, что клоназепам обладает уникальным среди бензодиазепинов антиманиакальным действием. Тем не менее сегодня ошибочность такого утверждения очевидна. Все бензодиазепины оказывают положительный эффект при гиперактивности, ажитации и бессоннице в рамках острой мании. M. Chouinard и соавт. в Монреале выполнили значительную часть основополагающего исследования эффективности клоназепама при мании (см., например, Chouinard M. et al., 1983). Согласно полученным результатам, клоназепам может быть эффективен в качестве дополнения к солям лития или антипсихотикам при острой мании. Тем не менее J. Bradwejn и соавт. (1990) обнаружили, что клоназепам недостаточно эффективен при острой мании и уступает по этому показателю лоразепаму. C. Salzman и соавт. (1991) сообщают, что лоразепам в дозе 2 мг в/м сопоставим с галоперидолом в дозе 5 мг в/м по эффективности купирования агрессии и ажитации при психозе, причем такой эффект лоразепама не зависел от его седативного действия. Лоразепам переносился лучше, чем галоперидол. В настоящее время не получено доказательств в пользу применения монотерапии бензодиазепинами в качестве профилактического лечения БАР. Единственное исследование монотерапии клоназепамом для профилактики фаз БАР было преждевременно остановлено в связи с развитием рецидива у всех включенных пациентов в течение 3 мес. терапии.

По нашему опыту, при острой мании клоназепам оказывает только седативный эффект, и маниакальные симптомы возобновляются, как только заканчивается седация. Мы не наблюдали выраженного антиманиакального действия клоназепама, которое отличалось бы от седативного. Клоназепам или другие бензодиазепины показаны при выраженных нарушениях сна, тревоге или кататонии. Клоназепам – один из наиболее дорогостоящих бензодиазепинов, и единственное его преимущество перед другими препаратами этого класса, например лоразепамом, – длительный период полужизни.

Обычно клоназепам применяют в дозах 1–6 мг/сут., однако в оригинальных исследованиях назначались значительно более высокие дозы. Лоразепам назначают в сопоставимых дозах – от 1,5 до 8 мг/сут.

Побочные эффекты клоназепама и лоразепама типичных для всех бензодиазепинов: седация, атаксия и нарушения координации. Как и при использовании любых седативных препаратов, в редких случаях развивается расторможенность и возбуждение. При СДВГ в детстве возможно повышение риска возбуждения с гневливостью на фоне седативных препаратов. Мы наблюдали пациентов, у которых возникали приступы гнева после приема клоназепама. Проспективные данные о потенциальных побочных эффектах отсутствуют.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем и несколько новых препаратов) в основном применяются в кардиологии при артериальной гипертензии, стенокардии и наджелудочковых аритмиях. Однако нарушения регуляции, связанные с внутриклеточным кальцием, могут участвовать в патогенезе ряда аффективных расстройств. Это предположение легло в основу исследований S.L.Dubovsky и соавт., направленных на оценку эффективности блокаторов кальциевых каналов при БАР (Dubovsky S.L. et al., 1982). С тех пор в нескольких исследованиях выдвигалась гипотеза антиманиакального действия блокаторов кальциевых каналов. Однако большинство исследований были неконтролируемыми и выполнялись на малых выборках, а интерпретация их результатов осложняется сопутствующим применением других препаратов.

Не получено доказательств эффективности блокаторов кальциевых каналов при состояниях, резистентных к солям лития или антиконвульсантам. Напротив, в случаях неэффективности стандартных препаратов не наблюдалось и ответа на блокаторы кальциевых каналов. Тем не менее возможны ситуации, в которых их назначение целесообразно. Например, если пациент с БАР страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, наджелудочковой аритмией и гипертензией), при которых могут быть эффективны блокаторы кальциевых каналов, можно оценить эффективность этих препаратов в качестве замены стандартным нормотимикам. Сходным образом, стоит рассмотреть возможность назначения блокаторов кальциевых каналов при БАР во время беременности, поскольку тератогенный риск этих препаратов значительно ниже, чем у любых стандартных нормотимиков. Наиболее частые побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов – головокружение, головная боль и тошнота.

Наиболее тяжелые, но редкие побочные эффекты – опасные аритмии, гепатотоксичность и тяжелая артериальная гипотензия с обмороками. Блокаторы кальциевых каналов могут вызывать ортостатическую гипотензию у пожилых больных и оказывать аддитивный гипотензивный эффект при их сочетании с другими антигипертензивными препаратами. При их назначении в высоких дозах иногда возможно развитие анергии и сонливости.

Дозы блокаторов кальциевых каналов при БАР точно не определены. Большинство исследователей использовали дозы, стандартные для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Среди препаратов этого класса наиболее изучен верапамил. Стандартная начальная доза верапамила при артериальной гипертензии составляет 80 мг 2 или 3 раза в сутки с последующим ее повышением до максимальной дозы 480 мг/сут. Альтернативная стратегия – начинать терапию с половины таблетки 240 мг медленного высвобождения, затем увеличивать дозу до максимальной с учетом переносимости. В периоде повышения дозы необходимо контролировать артериальное давление и пульс. Из-за риска аритмии рекомендуется запись ЭКГ до начала лечения. При использовании блокаторов кальциевых каналов по любым показаниям

концентрация препарата в крови не коррелирует с терапевтическим эффектом и токсичностью. По мнению некоторых исследователей, новый биохимический профиль нимодипина и других дигидропиридинов может улучшить проникновение препаратов в головной мозг и их эффективность при БАР. В настоящее время проводятся контролируемые исследования.

Хотя по данным литературы сочетание стандартных нормотимиков рекомендуется в тяжелых случаях БАР, не получено убедительных доказательств того, что добавление блокаторов кальциевых каналов к солям лития или другим препаратам повышает их эффективность. В то же время сообщается об усилении нейротоксических эффектов при добавлении верапамила к солям лития и карбамазепину. В целом таких сочетаний следует избегать до тех пор, пока не будет получено больше информации об их пользе и риске. В последнее время вновь отмечается повышение интереса к этим препаратам, так как, по имеющимся сообщениям, варианты аллеля гена, кодирующего субъединицу кальциевого канала, ассоциированы с риском БАР (Szczepankiewicz A., 2013).

Омега-3-жирные кислоты

Омега-3- и омега-6-жирные кислоты входят в состав жиров так же, как аминокислоты входят в состав белков. За последние 13 лет опубликовано несколько сообщений, в которых предполагается, что аффективные расстройства могут быть связаны с дефицитом некоторых омега-3-жирных кислот. Например, обнаружена прямая корреляция между высоким отношением арахидоновой кислоты к эйкозапентаеновой кислоте (ЭПК) и тяжестью депрессии. Данные других исследований предполагают снижение содержания омега-3-жирных кислот в мембране эритроцитов у пациентов с депрессией в сравнении со здоровыми людьми. Более того, получены некоторые доказательства способности омега-3-жирных кислот влиять на проведение нервного импульса так же, как соли лития. Меньшая частота депрессии в некоторых странах Азии может быть связана с большим количеством потребляемой рыбы.

В двойном слепом исследовании показано повышение эффекта лечения после добавления омега-3-жирных кислот к схеме терапии БАР (Stoll A.L. et al., 1999). В этом исследовании 30 пациентов с БАР были рандомизированы на 2 группы: опытную, которая получала омега-3-жирные кислоты в дозе 9,6 г/сут., и контрольную, получавшую оливковое масло. Исследование длилось 4 мес., все пациенты получали стандартную терапию нормотимиками. В группе пациентов, получавших омега-3-жирные кислоты, наблюдалась более полная и длительная ремиссия, чем в группе плацебо.

После исследований A. L. Stoll и соавт. было выполнено несколько контролируемых испытаний омега-3-жирных кислот при депрессии и БАР. Данные об эффективности омега-3-жирных кислот в этих случаях противоречивы. Например, в двух контролируемых испытаниях омега-3-жирных кислот (до 6 г/сут. ЭПК) не обнаружено их превосходства над плацебо (Keck P.E.

et al., 2006; Post R.M. et al., 2003). S.Frangou и соавт.(2006), пожалуй, в наиболее строгом на сегодняшний день контролируемом исследовании показали, что добавление ЭПК в дозах 1 и 2 г/сут. к стандартной терапии БАР нормотимиками вызывало более значимое снижение суммарного балла по Шкале Гамильтона для оценки депрессии и шкале общего клинического впечатления, чем в контрольной группе. ЭПК не влияла на клиническую картину мании, и разницы в эффекте между дозами 2 и 1 г/сут. не было.

При монополярной депрессии данные об омега-3-жирных кислотах также неоднозначны. Например, в некоторых исследованиях при перинатальной депрессии (Freeman M.P. et al., 2006) и депрессии у детей (Nemets H. et al., 2006) омега-3-жирные кислоты превосходили по эффективности плацебо, тогда как в других контролируемых исследованиях в терапии депрессии у взрослых подобного преимущества не обнаружено (Marangell L. B. et al., 2003). В большинстве исследований применялись ЭПК в дозах 1–6 мг, тогда как в других назначалась докозагексаеновая кислота (ДГК). В нескольких сообщениях представлены данные о сочетанном применении ЭПК и ДГК.

Значение добавок с омега-3-жирными кислотами при лечении аффективных расстройств остается неясным. В современных исследованиях получены более надежные данные об эффекте омега-3-жирных кислот при некоторых формах униполярной депрессии, чем в профилактической терапии биполярной депрессии. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о большей эффективности лечения и профилактики депрессивного состояния по сравнению с маниакальным у больных БАР. Тем не менее пока не определены оптимальные дозы, продолжительность лечения и лекарственные формы омега-3-жирных кислот. Поскольку эти кислоты практически не вызывают нежелательных эффектов и могут быть полезными в различных аспектах, некоторые клиницисты добавляют омега-3-жирные кислоты в схемы лечения нормотимиками или антидепрессантами. Наиболее распространенные побочные эффекты – отрыжка и рыбное послевкусие. Учитывая имеющиеся данные о том, что омега-3-жирные кислоты благоприятно влияют на некоторых больных БАР, не вызывая серьезных побочных эффектов, Американская ассоциация психиатров одобрила применение ЭПК/ДГК у пациентов с аффективными, импульсивными и психотическими расстройствами. Американская ассоциация психиатров рекомендует таким больным принимать ЭПК/ДГК в дозе по меньшей мере 1 г/сут.

Литература

Abou-Saleh MT: Who responds to prophylactic lithium therapy? Br J Psychiatry Suppl (21):20–26, 1993 8217063

Abraham G, Delva N, Waldron J, et al: Lithium treatment: a comparison of once- and twice-daily dosing. Acta Psychiatr Scand 85(1):65–69, 1992 1546552

Altesman R, Cole JO: Lithium therapy: a practical review, in Psychopharmacology Update. Edited by Cole JO. Lexington, MA, Collamore Press, 1980, pp 3–18

Altshuler LL, Suppes T, Black DO, et al: Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. Am J Psychiatry 163(2):313–315, 2006 16449487

Altshuler LL, Post RM, Hellemann G, et al: Impact of antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. J Clin Psychiatry 70(4):450–457, 2009 19358785

Ayd F: Carbamazepine for aggression, schizophrenia and nonaffective syndromes. Int Drug Ther Newsl 19:9–12, 1984

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial (see comments). JAMA 280(21):1831–1836, 1998 9846777

Baetz M, Bowen RC: Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. Can J Psychiatry 43(1):73–77, 1998 9494751

Bahk WM, Shin YC, Woo JM, et al: Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: a randomized open-label study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 29(1):115–121, 2005 15610953

Baker RW, Milton DR, Stauffer VL, et al: Placebo-controlled trials do not find association of olanzapine with exacerbation of bipolar mania. J Affect Disord 73(1–2):147–153, 2003 12507747

Baldessarini RJ, Tondo L: Lithium and suicidal risk. Bipolar Disord 10(1):114–115, 2008 18199250

Baldessarini RJ, Tondo L: Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. Pharmacopsychiatry 42(2):72–75, 2009 19308882

Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L: Suicide in bipolar disorder: risks and management. CNS Spectr 11(6):465–471, 2006 16816785

Ballenger JC, Post RM: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. Am J Psychiatry 137(7):782–790, 1980 7386656

Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G: Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. Drug Saf 33(1):73–79, 2010 20000869

Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al: A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. J Clin Psychiatry 72(10):1405–1412, 2011 21367355

Barzman DH, Delbello MP: Topiramate for co-occuring bipolar disorder and disruptive behavior disorders. Am J Psychiatry 163(8):1451–1452, 2006 16877668

Bellino S, Paradiso E, Bogetto F: Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. J Clin Psychiatry 66(9):1111–1115, 2005 16187767

Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, Bogetto F: Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. J Psychopharmacol 28(2):125–132, 2014 24196948

Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, et al: Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. J Affect Disord 79(1-3):273–277, 2004 15023507

Besag FM, Berry DJ, Pool F, et al: Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? Epilepsia 39(2):183–187, 1998 9577998

Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH: Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. Arch Gen Psychiatry 36(3):327–333, 1979 369472

Bodén R, Lundgren M, Brandt L, et al: Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. BMJ 345:e7085, 2012 23137820

Both C, Kojda G, Lange-Asschenfeldt C: Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. Expert Rev Neurother 14(1):29–38, 2014 24308277

Bowden CL: Predictors of response to divalproex and lithium. J Clin Psychiatry 56(3)(Suppl 3):25–30, 1995 7883739

Bowden CL, McElroy SL: History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 56(3)(Suppl 3):3–5, 1995 7883740

Bowden CL, Singh V: Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. Acta Psychiatr Scand Suppl 426(426):13–20, 2005 15833096

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al: The Depakote Mania Study Group: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania (erratum: JAMA 271:1830, 1994). JAMA 271(12):918–924, 1994 8120960
Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al; Divalproex Maintenance Study Group: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 57(5):481–489, 2000 10807488
Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, Meterissian G: Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. J Clin Psychopharmacol 10(6):403–408, 1990 2126794
Brent NB, Wisner KL: Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. Clin Pediatr (Phila) 37(1):41–44, 1998 9475699
Briassoulis G, Kalabalikis P, Tamiolaki M, Hatzis T: Lamotrigine childhood overdose. Pediatr Neurol 19(3):239–242, 1998 9806147
Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al: A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. J Clin Psychiatry 67(7):1025–1033, 2006 16889444
Bschor T, Bauer M: Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. Curr Pharm Des 12(23):2985–2992, 2006 16918427
Buzan RD, Dubovsky SL: Recurrence of lamotrigine-associated rash with rechallenge (letter). J Clin Psychiatry 59(2):87, 1998 9501897
Cade JF: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 2(10):349–352, 1949 18142718
Calabrese JR, Delucchi GA: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapidcycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 147(4):431–434, 1990 2107762
Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC: Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. J Clin Psychopharmacol 12(1)(suppl):53S–56S, 1992 1541718
Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ: Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychopharmacol 13(4):280–283, 1993 8376616
Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al: Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. Am J Psychiatry 156(7):1019–1023, 1999a 10401445
Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 60(2):79–88, 1999b 10084633
Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, et al: Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. J Clin Psychiatry 71(10):1363–1370, 2010 2067355
Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, et al: The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. J Manag Care Pharm 12(4):322–330, 2006 16792438
Carrazana EJ, Schachter SC: Alternative uses of lamotrigine and gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia. Neurology 50(4):1192, 1998 9566432
Casey DE, Tracy KA, Daniel D, et al: Divalproex sodium enhances anti-psychotic-induced improvement in schizophrenia, in Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, 2001, p 281
Chace MJ, Zhang F, Fullerton CA, et al: Intended and unintended consequences of the gabapentin off-label marketing lawsuit among patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 73(11):1388–1394, 2012 23146199
Chatterjee CR, Ringold AL: A case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin (letter). J Clin Psychiatry 60(9):617, 1999 10520981
Chen CK, Shiah IS, Yeh CB, et al: Combination treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder. Clin Neuropharmacol 28(3):136–138, 2005 15965313
Chien J: Ethosuximide-induced mania in a 10-year-old boy. Epilepsy Behav 21(4):483–485, 2011 21689989
Chouinard G, Young SN, Annable L: Antimanic effect of clonazepam. Biol Psychiatry 18(4):451–466, 1983 6407539

Cipriani A, Girlanda F, Agrimi E, et al: Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: a protocol for a randomised, independent, pragmatic, multicentre, parallel-group, superiority clinical trial. BMC Psychiatry 13:212, 2013 23941474
Citrome L: Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? Expert Rev Neurother 9(1):55–71, 2009a 19102669
Citrome L: Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. Int J Clin Pract 63(12):1762–1784, 2009b 19840150
Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium (erratum: JAMA 271:1485, 1994). JAMA 271(2):146–150, 1994 8031346
Colman E, Stadel BV: Gabapentin for postherpetic neuralgia. JAMA 282(2):134–135, 1999 10411191
Conesa ML, Rojo LM, Plumed J, Livianos L: Pregabalin in the treatment of refractory bipolar disorders. CNS Neurosci Ther 18(3):269–270, 2012 22449111
Conway CR, Chibnall JT, Nelson LA, et al: An open-label trial of adjunctive oxcarbazepine for bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 26(1):95–97, 2006 16415718
Coryell W, Solomon D, Leon AC, et al: Lithium discontinuation and subsequent effectiveness (see comments). Am J Psychiatry 155(7):895–898, 1998 9659853
Cowdry RW, Gardner DL: Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. Arch Gen Psychiatry 45(2):111–119, 1988 3276280
Daban C, Martínez-Arán A, Torrent C, et al: Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. J Clin Psychopharmacol 26(2):178–181, 2006 16633148
D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC: Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. Cephalalgia 19(1):64–66, 1999 10099862
Dauphinais D, Knable M, Rosenthal J, et al: Zonisamide for bipolar disorder, mania or mixed states: a randomized, double blind, placebo-controlled adjunctive trial. Psychopharmacol Bull 44(1):5–17, 2011 22506436
Davanzo P, Nikore V, Yehya N, Stevenson L: Oxcarbazepine treatment of juvenileonset bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 14(3):344–345, 2004 15650489
Deandrea D, Walker N, Mehlmauer M, White K: Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. J Clin Psychopharmacol 2(3):199–204, 1982 6212599
Debattista C, Solomon A, Arnow B, et al: The efficacy of divalproex sodium in the treatment of agitation associated with major depression. J Clin Psychopharmacol 25(5):476–479, 2005 16160625
De Berardis D, Serroni N, Moschetta FS, et al: Reversal of aripiprazole-induced tardive akathisia by addition of pregabalin. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 25(2):E9–E10, 2013 23686043
Deicken RF: Verapamil treatment of bipolar depression (letter). J Clin Psychopharmacol 10(2):148–149, 1990 2341592
Deltito JA: The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. J Clin Psychiatry 54(8):300–304, 1993 8253697
Delva NJ, Letemendia FJ: Lithium treatment in schizophrenia and schizo-affective disorders. Br J Psychiatry 141:387–400, 1982 6129016
Denicoff KD, Meglathery SB, Post RM, Tandeciarz SI: Efficacy of carbamazepine compared with other agents: a clinical practice survey. J Clin Psychiatry 55(2):70–76, 1994 8077157
Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al: Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. Am J Psychiatry 171(7):785–794, 2014 24781368
Di Costanzo E, Schifano F: Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 83(6):456–459, 1991 1882698
Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC: The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. J Psychiatry Neurosci 18(2):61–66, 1993 8461283
Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV, et al: Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. J Clin Psychiatry 58(1):12–15, 1997 9055831
Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz M, Coen P: Effectiveness of verapamil in the treatment of a manic patient. Am J Psychiatry 139(4):502–504, 1982 7065298

Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, et al: Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder (letter). Lancet 344(8921):554–555, 1994 7520110
Eberle AJ: Valproate and polycystic ovaries (letter) (see comments). J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 37(10):1009, 1998 9785710
Emrich HM: Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. Int Clin Psychopharmacol 5(suppl):83–88, 1990 1696292
Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, et al: An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. J Psychiatr Res 32(5):261–264, 1998a 9789203
Erfurth A, Walden J, Grunze H: Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. Neuropsychobiology 38(3):204–205, 1998b 9778612
Evans RW, Gualtieri CT: Carbamazepine: a neuropsychological and psychiatric profile. Clin Neuropharmacol 8(3):221–241, 1985 2994882
Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, et al: Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. Arch Gen Psychiatry 50(6):448–455, 1993 8498879
Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P: Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. J Clin Psychiatry 58(12):522–527, 1997 9448654
Filakovic P, Eric AP: Pharmacotherapy of suicidal behaviour in major depression, schizophrenia and bipolar disorder. Coll Antropol 37(3):1039–1044, 2013 24308257
Fogelson DL, Sternbach H: Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder. J Clin Psychiatry 58(6):271–273, 1997 9228895
Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN: A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. Bipolar Disord 15(2):115–137, 2013 23437958
Frampton JE, Foster RH: Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. CNS Drugs 20(8):685–693 [discussion 694–695], 2006
Frangou S, Lewis M, McCrone P: Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 188:46–50, 2006 16388069
Frankenburg FR, Tohen M, Cohen BM, Lipinski JF Jr: Long-term response to carbamazepine: a retrospective study. J Clin Psychopharmacol 8(2):130–132, 1988 3372707
Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al: Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. Acta Psychiatr Scand 113(1):31–35, 2006 16390366
Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 149(1):108–111, 1992 1728157
Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. J Clin Psychopharmacol 20(6):607–614, 2000 11106131
Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al: Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 161(2):217–222, 2004 14754766
Gelenberg AJ, Carroll JA, Baudhuin MG, et al: The meaning of serum lithium levels in maintenance therapy of mood disorders: a review of the literature. J Clin Psychiatry 50(suppl):17–22, discussion 45–47, 1989a 2689433
Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al: Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 321(22):1489–1493, 1989b 2811970
Gentile S: Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. Expert Opin Drug Saf 11(3):425–437, 2012 22400907
Geracioti TD Jr: Valproic acid treatment of episodic explosiveness related to brain injury (letter). J Clin Psychiatry 55(9):416–417, 1994 7929025
Gerner RH, Stanton A: Algorithm for patient management of acute manic states: lithium, valproate, or carbamazepine? J Clin Psychopharmacol 12(1)(suppl):57S–63S, 1992 1541719
Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, et al: Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. J Psychiatr Pract 12(5):300–305, 2006a 16998417
Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, et al: An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. J Clin Psychopharmacol 26(4):385–388, 2006b 16855456
Ghaemi SN, Shirzadi AA, Klugman J, et al: Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder? J Affect Disord 105(1-3):311–314, 2008 17586053

Giles JJ, Bannigan JG: Teratogenic and developmental effects of lithium. Curr Pharm Des 12(12):1531–1541, 2006 16611133

Gitlin MJ: Lithium-induced renal insufficiency. J Clin Psychopharmacol 13(4):276–279, 1993 8376615

Gitlin M: Lithium and the kidney: an updated review. Drug Saf 20(3):231–243, 1999 10221853

Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N: Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. J Clin Psychopharmacol 26(5):467–473, 2006 16974186

Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, et al: Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. J Clin Psychiatry 67(7):1013–1024, 2006 16889443

Goodnick PJ: Verapamil prophylaxis in pregnant women with bipolar disorder (letter). Am J Psychiatry 150(10):1560, 1993 8379565

Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 1990

Goodwin GM: Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder (editorial). Br J Psychiatry 164(2):149–152, 1994 8173817

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al: A pooled analysis of 2 placebocontrolled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 65(3):432–441, 2004 15096085

Gordon A, Price LH: Mood stabilization and weight loss with topiramate (letter). Am J Psychiatry 156(6):968–969, 1999 10360144

Gorson KC, Schott C, Herman R, et al: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial (letter). J Neurol Neurosurg Psychiatry 66(2):251–252, 1999 10071116

Green AI, Tohen M, Patel JK, et al: Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. Am J Psychiatry 157(6):982–986, 2000 10831480

Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B: Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 18(6):455–460, 1998 9864077

Grunze H, Erfurth A, Amann B, et al: Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. J Clin Psychopharmacol 19(4):303–309, 1999a 10440456

Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, et al: Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 60(11):759–762, 1999b 10584764 Guscott R, Taylor L: Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. Efficacy, effectiveness and efficiency. Br J Psychiatry 164(6):741–746, 1994 7952980

Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ: Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. J Clin Psychiatry 68(3):380–383, 2007 17388706

Hardoy MC, Hardoy MJ, Carta MG, Cabras PL: Gabapentin as a promising treatment for antipsychotic-induced movement disorders in schizoaffective and bipolar patients. J Affect Disord 54(3):315–317, 1999 10467977

Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C: Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomized controlled trials. Pain 145(1-2):69–81, 2009 19539427

Herrmann N: Valproic acid treatment of agitation in dementia. Can J Psychiatry 43(1):69–72, 1998 9494750

Hilty DM, Rodriguez GD, Hales RE: Intravenous valproate for rapid stabilization of agitation in neuropsychiatric disorders (letter). J Neuropsychiatry Clin Neurosci 10(3):365–366, 1998 9706547

Himmelhoch JM, Poust RI, Mallinger AG, et al: Adjustment of lithium dose during lithiumchlorothiazide therapy. Clin Pharmacol Ther 22(2):225–227, 1977 884923

Hirschman S, Dolberg OT, Stern L, Grunhaus LJ: [The use of valproic acid in the treatment of borderline personality disorder] (in Hebrew). Harefuah 133(5-6):205–208, 1997 9461692

Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, et al: Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. Am J Psychiatry 162(3):621–624, 2005 15741486

Horton S, Tuerk A, Cook D, et al: Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. Adv Bioinforma 2012:352729, 2012 22693500
Hsiao YT, Wei JH, Huang CC: Oxcarbazepine-related neutropenia: a case report. J Clin Psychopharmacol 30(1):94–95, 2010 20075666
Huguelet P, Morand-Collomb S: Effect of topiramate augmentation on two patients suffering from schizophrenia or bipolar disorder with comorbid alcohol abuse. Pharmacol Res 52(5):392–394, 2005 16009565
Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 329(19):1383–1388, 1993 8413434
Jacobsen FM: Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. J Clin Psychiatry 54(6):229–234, 1993 8331092
Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, et al: Lithium Encyclopedia for Clinical Practice, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1987
Joffe H, Cohen LS: Presentation at the 157rd annual meeting of the American Psychiatric Association, New York City, May 1–6, 2004
Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al: Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: a preliminary report. Biol Psychiatry 60(12):1378–1381, 2006 16950230
Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW: Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. Am J Psychiatry 142(10):1196–1199, 1985 4037133
Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 320(25):1661–1666, 1989 2725616
Jope RS: Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. Mol Psychiatry 4(2):117–128, 1999 10208444
Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, et al: Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. Int J Neuropsychopharmacol 6(2):127–137, 2003 12890306
Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, et al: Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(1):94–99, 2009 19007842
Kaufman KR, Gerner R: Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. Seizure 7(2):163–165, 1998 9627209
Keck PE Jr, McElroy SL, Vuckovic A, Friedman LM: Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 4(3):319–322, 1992 1498585
Keck PE Jr, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA: Valproate oral loading in the treatment of acute mania. J Clin Psychiatry 54(8):305–308, 1993a 8253698
Keck PE Jr, Taylor VE, Tugrul KC, et al: Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. Biol Psychiatry 33(7):542–546, 1993b 8513040
Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al; Aripiprazole Study Group: A placebocontrolled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. Am J Psychiatry 160(9):1651–1658, 2003a 12944341
Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, et al; Ziprasidone in Mania Study Group: Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, doubleblind, randomized trial. Am J Psychiatry 160(4):741–748, 2003b 12668364
Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, et al: Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. Biol Psychiatry 60(9):1020–1022, 2006 16814257
Kemp DE, Gao K, Fein EB, et al: Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapidcycling bipolar disorder. Bipolar Disord 14(7):780–789, 2012 23107222
Kenna HA, Jiang B, Rasgon NL: Reproductive and metabolic abnormalities associated with bipolar disorder and its treatment. Harv Rev Psychiatry 17(2):138–146, 2009 19373621
Kessel JB, Verghese C, Simpson GM: Neurotoxicity related to lithium and neuroleptic combinations? A retrospective review. J Psychiatry Neurosci 17(1):28–30, 1992 1349826
Ketter TA: Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 69(Suppl 5):9–15, 2008 19265635 Ketter TA, Pazzaglia PJ, Post RM:

Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature. J Clin Psychopharmacol 12(4):276–281, 1992 1527232

Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, et al: Rapid efficacy of olanzapine augmentation in nonpsychotic bipolar mixed states. J Clin Psychiatry 59(2):83–85, 1998 9501894

Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY: Clozapine in treatment-refractory mood disorders. J Clin Psychiatry 55(Suppl B):91–93, 1994 7961583

Kishimoto A, Ogura C, Hazama H, Inoue K: Long-term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorder. Br J Psychiatry 143:327–331, 1983 6626851

Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, et al: Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. J Clin Psychopharmacol 13(4):268–275, 1993 8376614

Koek RJ, Yerevanian BI: Is lamotrigine effective for treatment-refractory mania? (letter). Pharmacopsychiatry 31(1):35, 1998 9524984

Kotler M, Matar MA: Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. Clin Neuropharmacol 21(1):65–67, 1998 9579289

Kotwal R, Guerdjikova A, McElroy SL, Keck PE Jr: Lithium augmentation of topiramate for bipolar disorder with comorbid binge eating disorder and obesity. Hum Psychopharmacol 21(7):425–431, 2006 16941522

Krüger S, Trevor Young L, Bräunig P: Pharmacotherapy of bipolar mixed states. Bipolar Disord 7(3):205–215, 2005 15898959

Kunik ME, Puryear L, Orengo CA, et al: The efficacy and tolerability of divalproex sodium in elderly demented patients with behavioral disturbances. Int J Geriatr Psychiatry 13(1):29–34, 1998 9489578

Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH: Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. Bipolar Disord 8(1):15–27, 2006 16411977

Kusumakar V, Yatham LN: Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 154(8):1171–1172, 1997a 9247416

Kusumakar V, Yatham LN: An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. Psychiatry Res 72(2):145–148, 1997b 9335206

Lambert PA, Venaud G: A comparative study of valpromide versus lithium in the treatment of affective disorders. Nervure 5(2):57–65, 1992

Lampl C, Buzath A, Klinger D, Neumann K: Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. Cephalalgia 19(1):58–63, 1999 10099861

Lenox RH, Watson DG: Lithium and the brain: a psychopharmacological strategy to a molecular basis for manic depressive illness. Clin Chem 40(2):309–314, 1994 8313612

Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM: Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. J Clin Psychiatry 53(2):47–52, 1992 1541605

Letterman L, Markowitz JS: Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. Pharmacotherapy 19(5):565–572, 1999 10331819

Li PP, Young LT, Tam YK, et al: Effects of chronic lithium and carbamazepine treatment on G-protein subunit expression in rat cerebral cortex. Biol Psychiatry 34(3):162–170, 1993 8399809

Lin YH, Liu CY, Hsiao MC: Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. Psychiatry Clin Neurosci 59(5):613–615, 2005 16194268

Lindenmayer JP, Klebanov R: Olanzapine-induced manic-like syndrome. J Clin Psychiatry 59(6):318–319, 1998 9671347

Lipinski JF, Pope HG Jr: Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. Am J Psychiatry 139(7):948–949, 1982 6807113

Lonergan ET, Cameron M, Luxenberg J: Valproic acid for agitation in dementia. Cochrane Database Syst Rev 2(2):CD003945, 2004 15106227

Lott AD, McElroy SL, Keys MA: Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 7(3):314–319, 1995 7580190

MacMillan CM, Korndörfer SR, Rao S, et al: A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. J Psychiatr Pract 12(4):214–222, 2006 16883146

Mahmoudi-Gharaei J, Shahrivar Z, Faghihi T, et al: Topiramate versus valproate sodium as adjunctive therapies to a combination of lithium and risperidone for adolescents with bipolar I disorder: effects on weight and serum lipid profiles. Iran J Psychiatry 7(1):1–10, 2012 23056111
Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al: A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. Am J Psychiatry 160(5):996–998, 2003 12727707
Marcotte D: Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. J Affect Disord 50(2-3):245–251, 1998 9858083
Marcus WL: Lithium: a review of its pharmacokinetics, health effects, and toxicology. J Environ Pathol Toxicol Oncol 13(2):73–79, 1994 7884646
Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al: A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. Neuropsychopharmacology 37(7):1689–1698, 2012 22373942
Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al: Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 174(1):70–77, 2014 24190578
Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, et al: 5-HT1B receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. Neuropsychopharmacology 21(4):530–541, 1999 10481837
McCoy L, Votolato NA, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 5(1):29–33, 1993 8348196
McElroy SL, Keck PE Jr: Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. Can J Psychiatry 38(3)(Suppl 2):S62–S66, 1993 8500081
McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. J Clin Psychopharmacol 7(1):16–24, 1987 3102563
McElroy SL, Keck PE Jr, Tugrul KC, Bennett JA: Valproate as a loading treatment in acute mania. Neuropsychobiology 27(3):146–149, 1993 8232829
McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, et al: Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. J Clin Psychiatry 66(5):617–624, 2005 15889949
McElroy SL, Winstanley E, Mori N, et al: A randomized, placebo-controlled study of zonisamide to prevent olanzapine-associated weight gain. J Clin Psychopharmacol 32(2):165–172, 2012 22367654
McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force: The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. Ann Clin Psychiatry 24(1):69–81, 2012 22303523
Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group: Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 360(16):1597–1605, 2009 19369666
Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al; NEAD Study Group: Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 12(3):244–252, 2013 2335219
Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, Belmaker RH: Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. Am J Psychiatry 157(3):463–465, 2000 10698828
Mitchell P, Withers K, Jacobs G, Hickie I: Combining lithium and sodium valproate for bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 28(1):141–143, 1994 8067959
Modell JG, Lenox RH, Weiner S: Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. J Clin Psychopharmacol 5(2):109–113, 1985 3988969
Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al: Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med 159(16):1931–1937, 1999 10493324
Mørk A, Geisler A, Hollund P: Effects of lithium on second messenger systems in the brain. Pharmacol Toxicol 71(Suppl 1):4–17, 1992 1336196
Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al: Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. Ann Neurol 64(2):200–211, 2008 18756476
Murray JB: Lithium maintenance therapy for bipolar I patients: possible refractoriness to reinstitution after discontinuation. Psychol Rep 74(2):355–361, 1994 8197273

Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al: Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 72(6):813–819, 2011 20816041

Mylonakis E, Vittorio CC, Hollik DA, Rounds S: Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Ann Pharmacother 33(5):557–559, 1999 10369617

Myrick H, Malcolm R, Brady KT: Gabapentin treatment of alcohol withdrawal (letter). Am J Psychiatry 155(11):1632, 1998 9812141

Nath K, Bhattacharya A, Praharaj SK: Eslicarbazepine acetate in the management of refractory bipolar disorder. Clin Neuropharmacol 35(6):295, 2012 23151469

Nemets H, Nemets B, Apter A, et al: Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. Am J Psychiatry 163(6):1098–1100, 2006 16741212

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al: A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(9):1519–1530, quiz 1665, 2006a 16946176

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. Am J Psychiatry 163(2):210–216, 2006b 16449473

Nilsson A, Axelsson R: Lithium discontinuers, II: therapeutic outcome. Acta Psychiatr Scand 84(1):78–82, 1991 1681682

Okuma T: Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 27(3):138–145, 1993 8232828

Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al: Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. Pharmacopsychiatry 23(3):143–150, 1990 1973844

Ontiveros A, Fontaine R: Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. J Psychiatry Neurosci 17(2):78–80, 1992 1637803

Owen RT: Extended-release carbamazepine for acute bipolar mania: a review. Drugs Today (Barc) 42(5):283–289, 2006 16801991

Padhy R, Saxena K, Remsing L, et al: Symptomatic response to divalproex in subtypes of conduct disorder. Child Psychiatry Hum Dev 42(5):584–593, 2011 21706221

Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 19(4):341–348, 1999 10440462

Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al; Gabapentin Bipolar Disorder Study Group: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Bipolar Disord 2(3 Pt 2):249–255, 2000 11249802

Pazzaglia PJ, Post RM: Contingent tolerance and reresponse to carbamazepine: a case study in a patient with trigeminal neuralgia and bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 4(1):76–81, 1992 1627967

Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, et al: Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. Psychiatry Res 49(3):257–272, 1993 8177920

Perlis RH, Baker RW, Zarate CA Jr, et al: Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 67(11):1747–1753, 2006 17196055

Pinto OC, Akiskal HS: Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. J Affect Disord 51(3):333–343, 1998 10333987

Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI: Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 48(1):62–68, 1991 1984763

Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC: Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. Br J Psychiatry 149:191–201, 1986 3535979

Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT: Correlates of antimanic response to carbamazepine. Psychiatry Res 21(1):71–83, 1987 2885878

Post RM, Weiss SR, Chuang DM: Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. J Clin Psychopharmacol 12(1)(suppl):23S–35S, 1992 1541715

Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, et al: An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). Bipolar Disord 5(5):310–319, 2003 14525551
Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al: Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. J Clin Psychiatry 66(3):370–374, 2005 15766304
Pratoomsri W, Yatham LN, Sohn CH, et al: Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. Bipolar Disord 7(Suppl 5):37–42, 2005 16225559
Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, et al: Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. Can J Psychiatry 51(8):540–545, 2006 16933591
Prettyman R: Lithium neurotoxicity at subtherapeutic serum levels. Br J Psychiatry 164(1):123, 1994 7907921
Price LH, Heninger GR: Lithium in the treatment of mood disorders. N Engl J Med 331(9):591–598, 1994 8047085
Prien RF, Caffey EM Jr: Long-term maintenance drug therapy in recurrent affective illness: current status and issues. Dis Nerv Syst 38(12):981–992, 1977 412649
Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonateimipramine combination. Arch Gen Psychiatry 41(11):1096–1104, 1984 6437366
Rasgon N: The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. J Clin Psychopharmacol 24(3):322–334, 2004 15118487
Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, et al: Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. Bipolar Disord 7(3):246–259, 2005 15898962
Ravindran AV, Jones BW, al-Zaid K, Lapierre YD: Effective treatment of mania with olanzapine: 2 case reports. J Psychiatry Neurosci 22(5):345–346, 1997 9401315
Reeves RR, McBride WA, Brannon GE: Olanzapine-induced mania. J Am Osteopath Assoc 98(10):549–550, 1998 9821737
Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial (see comments). JAMA 280(21):1837–1842, 1998 9846778
Ruedrich S, Swales TP, Fossaceca C, et al: Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review. J Intellect Disabil Res 43(Pt 2):105–111, 1999 10221790
Sachs GS, Rosenbaum JF, Jones L: Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. J Clin Psychopharmacol 10(1):42–47, 1990a 2106533
Sachs GS, Weilburg JB, Rosenbaum JF: Clonazepam vs. neuroleptics as adjuncts to lithium maintenance. Psychopharmacol Bull 26(1):137–143, 1990b 1973545
Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, et al: Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. Bipolar Disord 8(2):175–181, 2006 16542188
Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356(17):1711–1722, 2007 17392295
Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al: Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. J Clin Psychiatry 52(4):177–180, 1991 1673123
Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, et al: Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 72(6):744–750, 2011 21034692
Saxena K, Howe M, Simeonova D, et al: Divalproex sodium reduces overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 16(3):252–259, 2006 16768633
Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, et al: An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. J Affect Disord 147(1-3):407–410, 2013 23040739
Schatzberg AF, DeBattista C: Phenomenology and treatment of agitation. J Clin Psychiatry 60(Suppl 15):17–20, 1999 10418809
Schatzberg AF, DeBattista CB, DeGolia S: Valproate in the treatment of agitation associated with depression. Psychiatr Ann 26:1–4, 1996

Scherk H, Pajonk FG, Leucht S: Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry 64(4):442–455, 2007 17404121
Schou M: The range of clinical uses of lithium, in Lithium in Medical Practice. Edited by Johnson FN, Johnson S. Baltimore, MD, University Park Press, 1978
Schou M: Artistic productivity and lithium prophylaxis in manic-depressive illness. Br J Psychiatry 135:97–103, 1979 497639
Schou M: Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. J Clin Psychiatry 51(10):410–413, 1990 2211538
Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E: The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. Am J Psychiatry 133(12):1409–1413, 1976 984241
Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, et al: Randomised double-blind placebocontrolled trial of fish oil in the treatment of depression. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 72(3):211–218, 2005 15664306
Simhandl C, Denk E, Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. J Affect Disord 28(4):221–231, 1993 8227758
Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al: Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. Arch Gen Psychiatry 48(10):915–921, 1991 1929761
Sobotka JL, Alexander B, Cook BL: A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. DICP 24(12):1214–1219, 1990 2089834
Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, et al: An open trial of valproate in borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 56(11):506–510, 1995 7592502
Steiner H, Petersen ML, Saxena K, et al: Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: a randomized controlled clinical trial. J Clin Psychiatry 64(10):1183–1191, 2003 14658966
Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ: Lamotrigine and topiramate may be a useful combination (letter). Lancet 351(9107):958–959, 1998 9734949
Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al: Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 56(5):407–412, 1999 10232294
Strömgren LS: The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: a review and a case report. Compr Psychiatry 31(3):261–265, 1990 2187656
Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M: Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 48(12):1082–1088, 1991 1845226
Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder: risks and implications. Harv Rev Psychiatry 1(3):131–144, 1993 9384841
Suppes T, Phillips KA, Judd CR: Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. Biol Psychiatry 36(5):338–340, 1994 7993960
Suppes T, Chisholm KA, Dhavale D, et al: Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. Bipolar Disord 4(5):283–289, 2002 12479659
Suppes T, Kelly DI, Hynan LS, et al: Comparison of two anticonvulsants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 41(5):397–402, 2007 17464731
Szczepankiewicz A: Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 9:1573–1582, 2013 24143106
Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group: Chronic divalproex sodium to attenuate agitation and clinical progression of Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 68(8):853–861, 2011 21810649
Teratogenic effects of carbamazepine (letter). N Engl J Med 321(21):1480–1481, 1989 2811966
Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN: The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. Am J Med 61(5):665–670, 1976 790953
Tohen M, Castillo J, Cole JO, et al: Thrombocytopenia associated with carbamazepine: a case series (see comments). J Clin Psychiatry 52(12):496–498, 1991 1752850
Tohen M, Castillo J, Pope HG Jr, Herbstein J: Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders. J Clin Psychopharmacol 14(1):67–70, 1994 8151006

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al; Olanzapine HGEH Study Group: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Am J Psychiatry 156(5):702–709, 1999 10327902
Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry 160(7):1263–1271, 2003a 12832240
Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 60(11):1079–1088, 2003b 14609883
Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ: Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 104(3):163–172, 2001 11531653
Tupin J: Management of violent patients, in Manual of Psychiatric Therapeutics. Edited by Shader RI. Boston, MA, Little, Brown, 1975, pp 125–133
Uhde T, Post R, Ballenger J, et al: Carbamazepine in the treatment of neuropsychiatric disorders, in Anticonvulsants in Affective Disorders (Excerpta Medica International Congress Series, No 626). Edited by Emrich H, Okuma T, Muller A. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984, pp 111–131
Valproate and carbamazepine join lithium as primary treatments for bipolar disorder [news]. Am J Health Syst Pharm 52:358, 361, 1995
Valproate and mood disorders: perspectives. Summit conferences on the Treatment of Bipolar Disorders, July 27–28, 1990, Colorado Springs, Colorado and January 24-27, 1991, Snowmass, Colorado. J Clin Psychopharmacol 12(1)(suppl):1S–68S, 1992 1347299
Valproate for bipolar disorder. Med Lett Drugs Ther 36(929):74–75, 1994 8047048
van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, et al; LamLit Study Group: Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 70(2):223–231, 2009 19200421
Vasudev A, Macritchie K, Watson S, et al: Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev Jan 23; (1):CD005171, 2008
Vasudev A, Macritchie K, Rao SN, et al: Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev Dec 7; (12):CD005173, 2011a
Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, et al: Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev Dec 7; (12):CD004857, 2011b
Vasudev A, Macritchie K, Rao SK, et al: Tiagabine for acute affective episodes in bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev Dec 12; (12):CD004694, 2012
Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ: Lithium treatment and weight gain. Acta Psychiatr Scand 53(2):139–147, 1976 1251759
Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, et al: Effects on weight and outcome of longterm olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 24(4):374–378, 2004 15232327
Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, et al: A double-blind, randomized, placebocontrolled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. Int J Neuropsychopharmacol 11(4):445–452, 2008 18346292
Vinten J, Adab N, Kini U, et al; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group: Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. Neurology 64(6):949–954, 2005 15781806
Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents (erratum: Am J Psychiatry 163:1843, 2006). Am J Psychiatry 163(7):1179–1186, 2006 16816222
Wang PW, Yang YS, Chandler RA, et al: Adjunctive zonisamide for weight loss in euthymic bipolar disorder patients: a pilot study. J Psychiatr Res 42(6):451–457, 2008 17628595
Wang Z, Gao K, Kemp DE, et al: Lamotrigine adjunctive therapy to lithium and divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled pilot study. Psychopharmacol Bull 43(4):5–21, 2010 21240149
Weisler RH, Ahearn EP, Davidson JR, Wallace CD: Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. Ann Clin Psychiatry 9(4):259–262, 1997 9511951

Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al; SPD417 Study Group: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. CNS Drugs 20(3):219–231, 2006 16529527

Wensel TM, Powe KW, Cates ME: Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. Ann Pharmacother 46(3):424–429, 2012 22395254

Wilcox JA: Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. Ann Clin Psychiatry 7(1):33–37, 1995 8541935

Williams AL, Katz D, Ali A, et al: Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression? J Affect Disord 93(1-3):117–123, 2006 16650900

Woodman CL, Noyes R Jr: Panic disorder: treatment with valproate. J Clin Psychiatry 55(4):134–136, 1994 8071256

Wright BA, Jarrett DB: Lithium and calcium channel blockers: possible neurotoxicity (letter). Biol Psychiatry 30(6):635–636, 1991 1932412

Wroblewski BA, Joseph AB, Kupfer J, Kalliel K: Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. Brain Inj 11(1):37–47, 1997 9012550

Xie X, Hagan RM: Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. Neuropsychobiology 38(3):119–130, 1998 9778599

Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorders. Cochrane Database Syst Rev 3(3):CD005173, 2006a 16856081

Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the treatment of acute affective episodes in bipolar disorder: efficacy and acceptability. Cochrane Database Syst Rev 3(3):CD004694, 2006b 16856056

Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, et al: A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. J Clin Psychiatry 63(12):1148–1155, 2002 12523875

Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, et al: Is clozapine a mood stabilizer? J Clin Psychiatry 56(3):108–112, 1995 7883728

Zarghami M, Sheikhmoonesi F, Ala S, et al: A comparative study of beneficial effects of Olanzapine and sodium valproate on aggressive behavior of patients who are on methadone maintenance therapy: a randomized triple blind clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 17(8):1073–1081, 2013 23661521

Zullino D, Baumann P: Olanzapine for mixed episodes of bipolar disorder (letter). J Psychopharmacol 13(2):198, 1999 10475728

[illegible]

Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. Am J Psychiatry 163(7):1179–1186, 2006 [illegible]

Wang PW, Yang YS, Chandler RA, et al: Adjunctive zonisamide for weight loss in euthymic bipolar disorder patients: a pilot study. J Psychiatr Res 42(6):451–457, 2008 [illegible]

Wang Z, Gao K, Kemp DE, et al: Lamotrigine adjunctive therapy to lithium and divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled pilot study. Psychopharmacol Bull 43(4):5–21, 2010 [illegible]

[illegible] Ann Clin Psychiatry [illegible]

6

Противотревожные препараты

Анксиолитические препараты, которые в прошлом были представлены преимущественно бензодиазепинами, – наиболее часто используемые психотропные препараты. Чаще всего анксиолитики назначаются терапевтами, семейными врачами и акушерами. Психиатры выписывают менее 20% рецептов на анксиолитики в США, и это отчасти подтверждает мнение о том, что пациенты с наиболее выраженной тревогой не обращаются к психиатру. Более того, анксиолитики назначаются многим пациентам, которые не страдают первичным тревожным расстройством, а именно тем, которые обращаются к врачам первичной помощи по поводу соматических симптомов или заболеваний.

Противотревожные препараты можно разделить на несколько подклассов, из которых наиболее часто используются бензодиазепины. Некоторые подклассы анксиолитиков, например бензодиазепины, включают препараты, которые изначально создавались как снотворные (например, флуразепам). В данном руководстве мы разделили препараты для лечения тревоги и лечения бессонницы. Однако это деление достаточно условно, поскольку практически любое седативное или противотревожное средство может быть использовано в дневное время в малых дозах против тревоги, а в вечернее время в тех же или более высоких дозах для коррекции нарушений засыпания. Хотя более новые снотворные средства, такие как эзопиклон, оказывают более избирательное действие, вызывая седацию, тем не менее даже этот препарат обладает некоторым анксиолитическим свойством. Оно связано с фармакологическими эффектами на бензодиазепинсвязывающие сайты ГАМК$_A$-рецепторов. С другой стороны, неясно, почему снотворный препарат розерем, агонист мелатониновых рецепторов, не оказывает анксиолитического эффекта, а буспирон – анксиолитический препарат, парциальный агонист 5-НТ$_{1A}$-рецепторов – не является снотворным средством.

Первая крупная группа анксиолитиков – барбитураты, которые были разработаны как седативные снотворные и противоэпилептические средства и вошли в практику в начале 1900-х годов. Эти препараты также обсуждаются в главе, посвященной снотворным средствам (см. гл. 7 «Снотворные»). Мепробамат (производное карбамата) был выпущен почти 60 лет назад как седативный и анксиолитический препарат. Хотя в последние десятилетия применение этих двух классов – барбитуратов и карбаматов – значительно сократилось, их, тем не менее, иногда назначают. В конце 1980-х годов мепробамат и фенобарбитал занимали примерно 7% рынка анксиолитиков.

Бензодиазепины, выпущенные в начале 1960-х годов, значительно изменили фармакологический подход к лечению тревоги. Изначально эти препараты создавались как миорелаксанты, однако вскоре стало очевидным их анксиолитическое и снотворное действие, более высокий порог безопасности при передозировке и способность формировать физическую зависимость. В 1987 г. в США был выпущен новый препарат для лечения тревоги – буспирон, который является агонистом серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT_{1A}) с некоторыми смешанными дофаминергическими эффектами. Впоследствии буспирон чаще использовался в первичной помощи и домах престарелых, чем в психиатрии, при тревоге и связанных с ней расстройствах (см. «Буспирон» в данной главе; Cole J.O., Yonkers K.A., 1995). В настоящее время для лечения тревожных состояний все чаще применяют антиконвульсанты. В некоторых случаях такие препараты, как габапентин и прегабалин могут быть альтернативой или дополнением к более часто применяемым антидепрессантам и бензодиазепинам[1].

Реже при тревоге применяются антигистаминные средства и вегетотропные препараты (например, β-блокаторы). Последние оказывают преимущественно общее седативное действие. Вегетотропные средства, которые применяются чаще, чем антигистаминные препараты, действуют за счет блокады периферической или центральной норадренергической активности и коррекции многих проявлений тревоги (например, тремора, сердцебиения, потливости). Некоторые фенотиазины также показаны при тревоге, однако в последние годы они реже применяются в США по этому показанию. Получены убедительные доказательства эффективности лечения ГТР кветиапином, однако FDA не одобрило применение кветиапина по данному показанию, так как есть много анксиолитических препаратов, которые лишены метаболических побочных эффектов кветиапина. Таким образом, недостаточная безопасность АВП позволяет применять их для лечения тревожных расстройств только в качестве препаратов второй и третьей линий.

Многие антидепрессанты (в основном СИОЗС и ИОЗСН), например венлафаксин, заняли основную нишу в лечении всего спектра тревожных

[1] В РФ также используется небензодиазепиновый ГАМКергический анксиолитик этифоксин (торговая марка «Стрезам», компания Biocodex). Анксиолитический эффект этифоксина подтвержден в исследованиях расстройств адаптации, генерализованного тревожного расстройства и др., включая соматизированную тревогу. – *Прим. ред.*

расстройств, но не бессонницы. В то же время миртазапин и тразодон часто применяются как снотворные. Кломипрамин – единственный ТЦА, который эффективен в терапии ОКР. Кроме того, все СИОЗС также считаются эффективными при ОКР (см. «Обсессивно-компульсивное расстройство» в этой главе). СИОЗС, а также сходные или несходные с ними новейшие препараты (например, габапентин, венлафаксин), возможно, уже стали основными препаратами для лечения специфических тревожных расстройств в психиатрии, тогда как бензодиазепины, вероятно, назначаются преимущественно врачами первичной помощи.

Помимо этих основных изменений в лечении тревожных расстройств, вырос интерес к когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ), эффективность которой была показана в хорошо спланированных исследованиях, в основном выполненных психологами. Разработаны специфические или частично специфические программы, обеспечивающие коррекцию симптомов и удовлетворяющие другим потребностям терапии определенных тревожных расстройств. Тем не менее большинство таких программ включает элементы десенсибилизации, предъявления стимула и когнитивной перестройки, а также формирование у пациентов новых навыков в реальных ситуациях.

В общих чертах, бензодиазепины устраняют симптомы тревоги быстрее других препаратов, антидепрессанты (СИОЗС и более новые препараты) – через несколько недель, а эффект КБТ может проявиться через 2 мес. и даже позднее. Получены некоторые доказательства того, что у пациентов с хорошим эффектом КБТ улучшение сохраняется дольше, чем после успешного применения лекарственной терапии (Barlow D.H. et al., 2000). Относительно недавно проведенные исследования показали, что D-циклосерин, глутаматергический препарат, повышает эффективность поведенческой терапии у пациентов с некоторыми типами тревожного расстройства (Hofmann S.G. et al., 2006; Norberg M.M. et al., 2008; Ressler K.J. et al., 2004). Механизм такого действия связан с подавлением страха; эффективность препарата была впервые доказана при акрофобии (Ressler K.J. et al., 2004).

Далее мы сначала обсудим применение бензодиазепинов при общей тревоге и паническом расстройстве. Затем мы рассмотрим применение антидепрессантов при других тревожных расстройствах, например ПТСР, социофобии, ОКР и дисморфофобии. И, наконец, мы проанализируем применение других классов препаратов в терапии тревоги и других состояний, например кататонии – синдрома, который устраняется только при помощи седативных препаратов и электросудорожной терапии (ЭСТ).

Поскольку СИОЗС уже частично рассматривались в главе 3 («Антидепрессанты»), мы уделим им меньше внимания в данной главе. Некоторые препараты из группы СИОЗС и ИОЗСН были одобрены FDA для лечения одного или более тревожных расстройств. Пароксетин зарегистрирован для терапии ГТР, ПТСР, ОКР, панического расстройства, предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) (только форма препарата с контролируемым высвобождением) и социофобии; флуоксетин – для лечения ОКР, булимии, паническом расстройстве и ПМДР; сертралин – для терапии ОКР,

при паническом расстройстве, социальном тревожном расстройстве и ПТСР; эсциталопрам – для лечения ГТР и венлафаксин (форма с длительным высвобождением) – для терапии ГТР и при социальном тревожном расстройстве; дулоксетин – при ГТР и флувоксамин – при социальном тревожном расстройстве и ОКР. Наша позиция заключается в том, что все СИОЗС и, вероятно, многие ИОЗСН, по-видимому, эффективны при большинстве тревожных расстройств, пока не будут получены доказательства различий этих препаратов в эффективности при тревожных расстройствах. При определенных тревожных расстройствах применение любых СИОЗС может потребовать коррекции дозы. Например, при паническом расстройстве с агорафобией используются очень низкие дозы препаратов, особенно в начале лечения; при ОКР, напротив, назначаются более высокие дозы, а эффект проявляется позднее.

Бензодиазепины

Показания

Помимо тревоги, бензодиазепины показаны при мышечном напряжении, бессоннице, эпилептическом статусе (диазепам), миоклонус-эпилепсии (клоназепам), при премедикации перед хирургическими вмешательствами и абстиненции при алкоголизме. Один бензодиазепин – триазолобензодиазепин алпразолам – также показан при тревоге, связанной с депрессией. В ряде исследований показано, что алпразолам сопоставим с имипрамином и фенелзином по уровню антипанического и антидепрессивного эффекта (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). Клоназепам одобрен также для лечения панического расстройства и, возможно, все бензодиазепины в достаточно высокой дозе эффективны при лечении панического расстройства.

Аналогично, все современные бензодиазепины действуют как при хронической тревоге, так и при тревоге, связанной со стрессом или соматической патологией. Определение ГТР в DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), возможно, не охватывает всех форм тревоги, при которых эффективны бензодиазепины. Вероятно, аналогично концепции двойной депрессии, существуют «двойные» тревожные расстройства, при которых на протяжении всей жизни пациента непрерывно сохраняются легкие или умеренные тревожные симптомы, а на их фоне периодически развиваются обострения, заставляющие пациентов обращаться за помощью.

Паническое расстройство с агорафобией или без нее – хроническое флуктуирующее патологическое состояние. У некоторых пациентов расстройство протекает в форме эпизодов (подобно депрессивным эпизодам), тогда как у других в определенные периоды жизни панические атаки ослабевают и возникают реже, но в другие периоды жизни возникают крайне тяжелые обострения. Алпразолам – единственный бензодиазепин, официально признанный эффективным и хорошо изученным при паническом расстройстве с агорафобией или без нее, хотя другие бензодиазепины также могут быть эффективными при данном расстройстве.

Бензодиазепины (например, диазепам, клоназепам, алпразолам): обзор	
Эффективность	Генерализованная тревога (одобрены FDA) Паническое расстройство (алпразолам, клоназепам одобрены FDA) Бессонница (одобрены FDA) Судорожные расстройства (клоназепам одобрен FDA) Мышечная релаксация Анестезия Алкогольная абстиненция
Побочные эффекты	Седация Сонливость Зависимость/синдром отмены
Безопасность при передозировке	Безопасны при передозировке до 30 суточных доз. Типичные симптомы передозировки: седация, заторможенность, атаксия и нечеткость речь. Возможно угнетение дыхания при сочетании с другими препаратами, угнетающими ЦНС. Лечение включает промывание желудка, принудительную рвоту и вспомогательную вентиляции легких
Дозы и способы введения	Различаются в зависимости от препарата и показаний (табл. 6–1)
Отмена	При длительном приеме перед отменой снижают дозу не более чем на 25% в неделю. Синдром отмены проявляется бессонницей, ажитацией, тревогой и, редко, судорогами
Лекарственные взаимодействия	Аддитивное угнетение ЦНС этанолом, барбитуратами и другими веществами, угнетающими ЦНС Препараты, которые ↑ концентрацию триазолобензодиазепинов: ингибиторы изофермента 3А4 цитохрома Р450, кетоконазол, флуконазол, нефазодон Препараты, которые ↓ концентрацию триазолобензодиазепинов: карбамазепин

Паническое расстройство и ГТР часто сопровождают другие расстройства, например большую депрессию, ПТСР и пограничное расстройство личности, а также другие специфические тревожные расстройства (например, социофобию).

Вероятно, пациенты, наблюдающиеся в учреждениях первичной медицинской помощи, могут обнаруживать даже более сложные сочетания менее выраженных тревожных и депрессивных симптомов, чем пациенты, получающие лечение у психиатров. Старый диагноз «смешанное тревожно-депрессивное расстройство», который служил «мусорной корзиной», по прежнему имеет право на существование из-за высокой распространенности подобных состояний, хотя новейшие диагностические классификации – DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) и DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) – не полностью признают эту диагностическую категорию. Такие расстройства могут служить объяснением того факта, что антидепрессанты и противотревожные препараты часто оказываются эффективными у одних и тех же пациентов (Rickels K., Schweizer E., 1995).

Таблица 6–1. Бензодиазепины: названия, формы выпуска и дозировки; диапазон анксиолитических доз

Международное название	Торговое название[a]	Формы выпуска и дозировки	Диапазон анксиолитических доз, мг/сут.[b]
2-кето-			
Хлордиазепоксид	Либриум	Капсулы: 5; 10; 25 мг	15–40
Клоразепат	Транксен	Таблетки: 3,75; 7,5; 15 мг	15–40
Диазепам	Валиум	Таблетки: 2; 5; 10 мг Раствор для приема внутрь: 1 мг/мл Концентрированный раствор: 5 мг/5 мл (30 мл) Раствор для инъекций: 5 мг/мл; 10 мг/2 мл (шприцы с раствором 2 мл) Ректальный гель: 2,5; 10; 20 мг	5–40
Клоназепам	Клонопин	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Таблетки, растворяющиеся во рту: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2 мг	
3-гидрокси-			
Лоразепам	Ативан	Таблетки: 0,5; 1; 2 мг Концентрированный раствор для приема внутрь: 2 мг/мл (30 мл) Раствор для инъекций: 2 мг/мл, 4 мг/мл (шприцы 1 мл, флаконы, содержащие однократную дозу, 1 мл, многодозовые флаконы 10 мл)	1–6 1–2
Оксазепам	Серакс	Капсулы: 10; 15; 30 мг	15–120

Таблица 6–1 (*окончание*)

Международное название	Торговое название[a]	Формы выпуска и дозировки	Диапазон анксиолитических доз, мг/сут.[b]
Триазоло-			
Алпразолам	Ксанакс	Таблетки: 0,25; 0,5; 1; 2 мг Таблетки, растворяющиеся во рту: 0,25; 0,5; 1; 2 мг Концентрированный раствор для приема внутрь: 1 мг/мл	1–4
Алпразолам XR	Ксанакс XR	Таблетки: 0,5; 1; 2; 3 мг	

[a] Указанные бензодиазепины доступны в форме дженериков.

[b] Приблизительный диапазон доз. Некоторым пациентам требуются более высокие дозы, у других эффективны более низкие дозы.

Сообщается, что клоназепам ускоряет эффект флуоксетина при большой депрессии (Smith W.T. et al., 1998) и эффект сертралина при паническом расстройстве (Goddard A.W. et al., 2001). Клоназепам также оказывает успокаивающее действие и устраняет тревожные побочные эффекты, возникающие в начале терапии СИОЗС. В подобных ситуациях бензодиазепины применяются короткими курсами (приблизительно 3 нед.) в дозах 0,5–1,5 мг на ночь с последующей их отменой. Такие режимы терапии обсуждаются в главе 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях».

Фармакологические эффекты

В последние годы значительное внимание уделяется механизму действия бензодиазепинов, что связано с идентификацией специфических бензодиазепиновых сайтов на ГАМК$_A$-рецепторе. Этот рецепторный комплекс задействован в реализации анксиолитического, седативного и противосудорожного эффектов бензодиазепинов. От расположения определенных рецепторов может зависеть соотношение противосудорожных, анксиолитических и седативных свойств различных бензодиазепинов.

Высказано предположение о возможности разработки препаратов повышенной специфичности, которые действуют как сайтспецифические или парциальные агонисты, вызывающие анксиолитический эффект без седации или оказывающие седативный эффект без существенной мышечной релаксации. Такие подходы уже реализованы. Имеющиеся к настоящему времени препараты, более специфичные по отношению к α_1-субъединице ГАМК$_A$-рецептора (например, небензодиазепиновый препарат золпидем), не отличаются уникальностью, но оказывают более выраженный седативный эффект и в меньшей степени расслабляют мышцы. Частичные агонисты и препараты с более специфичным рецепторным связыванием значительно отличаются сниженным риском привыкания, зависимости и синдрома отмены. К сожалению, ни частичные агонисты, ни более специфично связывающиеся с рецепторами препараты не отличаются в значительной степени от стандартных бензодиазепинов.

Триазолобензодиазепин алпразолам также влияет на норадренергические системы, вызывая уменьшение количества постсинаптических β-адренорецепторов у мышей после введения резерпина и повышая активность N-белка у человека (белок, который связывает постсинаптический рецептор с энергетической системой внутри нейрона). Эти эффекты позволяют объяснить наблюдаемые в клинике антипанический и умеренный антидепрессивный эффекты алпразолама, которые дополняют эффекты, реализующиеся через комплекс бензодиазепиновый рецептор–ГАМК-рецептор.

Деление на подклассы

Анксиолитические бензодиазепины обычно делятся на 3 подкласса на основании химической структуры: 2-кетобензодиазепины (хлордиазепоксид,

клоназепам, клоразепат, диазепам и снотворное флуразепам); 3-гидроксибензодиазепины (лоразепам, оксазепам и снотворное темазепам); и триазолобензодиазепины (алпразолам, адиназолам, эстазолам и снотворное триазолам) (см. рис. 6–1, табл. 6–1)[1].

Подклассы различаются по фармакокинетическим свойствам (а именно периодам полужизни), что отчасти отражает различия в путях метаболизма препаратов (обобщение – см. табл. 6–2). Препараты подкласса 2-кето- и их активные метаболиты окисляются в печени, и, поскольку этот процесс протекает относительно медленно, эти бензодиазепины отличаются сравнительно длительными периодами полужизни. Например, период полужизни диазепама составляет приблизительно 40 ч, а один из его активных метаболитов (десметилдиазепам) имеет даже более длительный период полужизни (приблизительно 60 ч). Более того, поскольку десметилдиазепам превращается в оксазепам, который также действует как анксиолитик (см. табл. 6–1), диазепам обладает длительным седативным и анксиолитическим эффектами.

2-кето-

Хлордиазепоксид Диазепам Клоразепат

3-гидрокси- Триазоло-

Оксазепам Лоразепам Алпразолам

Рис. 6–1. Химическая структура анксиолитических бензодиазепинов.

[1] В РФ также используется бензодиазепиновый анксиолитик отечественного производства феназепам (одноименная торговая марка, компания Valenta). – *Прим. ред.*

Время полужизни клоназепама составляет приблизительно 40 ч. Многие из 2-кетопрепаратов являются лекарствами-предшественниками, т.е. образуют активные метаболиты. Например, празепам, клоразепат и галазепам являются предшественниками десметилдиазепама, как и диазепам. Эти 2-кетосоединения различаются скоростью всасывания и активными метаболитами.

Метаболизм 3-гидроксисоединений, напротив, протекает с прямой конъюгации с глюкуронидным радикалом. Это процесс происходит быстрее, чем окисление, и не приводит к образованию активных метаболитов. Два основных представителя этого подкласса – оксазепам и лоразепам – имеют значительно более короткий период полужизни (9 и 14 ч соответственно), чем их 2-кетоаналоги. Сходным образом, период полужизни снотворного темазепама (8 ч) значительно короче, чем таковой у флуразепама.

Триазолосоединения также подвергаются окислению, однако образуют меньше активных метаболитов и имеют более короткий период полужизни. Период полужизни алпразолама составляет приблизительно 14 ч, адиназолама – 2 ч, а *N*-десметиладиназолама (активного метаболита адиназолама) – 4 ч. Период полужизни снотворного средства триазолама составляет 3–4 ч.

Фармакокинетические свойства бензодиазепинов, которые окисляются в печени, могут меняться под влиянием других препаратов. Некоторые препараты, в особенности нефазодон, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циметидин (Тагамет) и пероральные контрацептивы, ингибируют окислительный фермент печени 3А3/4 семейства цитохрома Р450 и замедляют метаболизм 2-кето- и триазолосоединений. Врачу следует учитывать такое взаимодействие при лечении пациентов с тревогой, которые принимают указанные препараты. Влияние флуоксетина на метаболизм алпразолама клинически незначимо.

Другие различия между бензодиазепинами относятся к скорости всасывания и распределения. Например, несмотря на то что празепам и клоразепат сходны по структуре и в равной мере являются предшественниками десметилдиазепама, они различаются метаболическими процессами, которые требуются для их всасывания и, следовательно, скоростью их поступления в кровь (табл. 6–2). Клоразепат и диазепам быстро всасываются и достигают пиковой концентрации в плазме раньше, чем празепам, всасывание которого происходит с участием других процессов. Трансформация галазепама в десметилдиазепам протекает еще медленнее. Бензодиазепины также различаются по липофильным и гидрофильным свойствам, что определяет значительные различия в сроках развития и длительности эффекта. Более липофильные препараты (например, диазепам) проникают в головной мозг быстрее и начинают действовать вскоре после их приема, однако действуют кратковременно и, кроме того, разрушаются в жировой ткани. Менее липофильные соединения (например, лоразепам) начинают действовать медленнее, однако их эффект более длительный. Указанные свойства в основном не зависят от фармакокинетики. Некоторые препараты с длительным периодом полужизни (например, диазепам) могут быть достаточно липофильными, что обеспечивает быстрое действие, однако их эффект оказывается

Таблица 6–2. Бензодиазепины: всасывание и фармакокинетика

Международное название	Скорость всасывания при пероральном приеме	Основные активные компоненты	Приблизительный период полужизни, ч[a]
2-кето–			
Хлордиазепоксид	Средняя	Хлордиазепоксид	20
		Десметилхлордиазепоксид	30
		Демоксепам	Неизвестен
		Десметилдиазепам	60
Клоразепат	Высокая	Десметилдиазепам	60
Диазепам	Высокая	Диазепам	40
		Десметилдиазепам	60
		Метилоксазепам	10
Галазепам	Средняя	Десметилдиазепам	60
Празепам	Низкая	Десметилдиазепам	60
3-гидрокси-			
Лоразепам	Средняя	Лоразепам	14
Оксазепам	Низкая/средняя	Оксазепам	9
Триазоло-			
Алпразолам	Средняя	Алпразолам	14
Алпразолам XR			

[a] На основании диапазона периода полужизни у молодых психически и соматически здоровых добровольцев.

менее продолжительным, чем можно было бы ожидать на основании периода полужизни. Лоразепам, напротив, менее липофильный, и его действие развивается медленнее и сохраняется дольше, что потенциально может обеспечивать более длительный эффект, несмотря на более короткий период полужизни в сравнении с диазепамом. Другими словами, традиционная фармакокинетика периода полужизни может привести к ошибочным представлениям о клиническом действии препарата.

Помимо этого, исследователи уделяют все больше внимания относительному аффинитету к рецепторам, который влияет на продолжительность действия в большей степени, чем считалось ранее. Высокопотенциальные бензодиазепины, например алпразолам, обладают столь высоким сродством к рецепторам, что симптомы отмены могут быть более интенсивными, чем можно было бы прогнозировать на основании других показателей, например периода полужизни. Интересно, что оксазепам, который сходен с лоразепамом по липофильности и периоду полужизни, в значительно меньшей степени вызывает симптомы отмены. Эту позицию наиболее ярко представлял M.Lader (1982) в Великобритании. К сожалению, пока не было получено достаточно данных, подтверждающих или опровергающих это утверждение.

Несмотря на то что некоторые бензодиазепины выпускаются в формах для парентерального приема (см. табл. 6–1), при внутримышечном введении их всасывание значительно различается. Например, при внутримышечных инъекциях лоразепам всасывается относительно быстро, тогда как диазепам, напротив, всасывается медленно. Лоразепам пользуется популярностью в качестве дополнительного средства лечения ажитации при психозах, а также часто эффективен при кататоническом и депрессивном ступоре. В США некоторые бензодиазепины (например, диазепам, лоразепам и алпразолам) выпускаются в форме концентрата для приема внутрь. Кроме того, в некоторых неотложных ситуациях таблетки лоразепама и клоназепама назначают сублингвально, чтобы ускорить всасывание препаратов через слизистую оболочку ротовой полости. Клоназепам выпускается в форме быстрорастворимых сублингвальных таблеток, которые весьма эффективны у некоторых пациентов с тревогой или паническим расстройством. В нескольких исследованиях доказана эффективность алпразолама в форме назального аэрозоля в купировании панических атак при его назначении в начале приступа тревоги. В 2001 г. американская фармацевтическая компания приобрела права на форму алпразолама для интраназального применения (Панистат). Однако, насколько нам известно, дальнейшая работа над препаратом была прекращена. Выпускается ректальная форма диазепама (Диастат) для лечения судорожных расстройств, и в настоящее время проводятся клинические испытания формы бензодиазепинов для интраназального применения при эпилепсии. Попытки, предпринятые для разработки назальной или буккальной формы препарата, оказались безуспешными. Кроме того, создание назальной и иной быстровсасывающейся формы бензодиазепина связано с риском развития у пациента зависимости.

Дозы и способы введения

Эффективность бензодиазепинов при симптомах тревоги или развернутых тревожных расстройствах подтверждена во многих двойных слепых рандомизированных исследованиях в сравнении с плацебо. Лечение ГТР следует начинать с назначения бензодиазепина (например, диазепам по 2 мг 3 раза в день с последующим повышением дозы, при необходимости до максимальной дозы для регулярного приема 40 мг/сут.). Средняя доза диазепама при ГТР составляет 15–20 мг/сут. Хлордиазепоксид имеет значительно более широкий диапазон доз: при тревоге рекомендуемая пероральная стартовая доза составляет 5–10 мг 3 раза в сутки с повышением до максимальной дозы 60 мг/сут. При острой алкогольной абстиненции применяют значительно более высокие дозы хлордиазепоксида: 50–200 мг/сут. Обычно хлордиазепоксид назначают в дозе 25 мг каждые 1–2 часа до облегчения симптомов или седации до максимальной дозы 200 мг/сут. Для лоразепама начальная доза составляет 0,5 мг 3 раза в сутки, с постепенным повышением при необходимости до 6 мг/сут. Рекомендованы и более высокие дозы, однако они часто вызывают выраженную седацию. Диапазоны доз бензодиазепиновых анксиолитиков приведены в таблице 6–1.

Клоназепам обычно назначают в дозе 0,5–1 мг/сут. Для купирования панических атак иногда требуется до 4 мг/сут., однако во многих случаях достаточно дозы 1–2 мг/сут. Клоназепам, как и другие бензодиазепины, действует значительно быстрее, чем антидепрессанты. В первые 4–6 недель терапии панических атак мы часто используем бензодиазепины, например клоназепам, одновременно назначая антидепрессант. Согласно данным исследований, добавление клоназепама к СИОЗС ускоряет развитие эффекта этих антидепрессантов при паническом расстройстве (Pollack M.H. et al., 2003).

Дозы алпразолама при паническом расстройстве часто более высокие, чем при ГТР. В настоящее время алпразолам рекомендован в количестве до 10 мг/сут., однако обычно применяется в дозах не более 4–5 мг/сут. В наших ранних исследованиях депрессии использовались значительно более высокие дозы, однако мы обнаружили, что большинству пациентов достаточно не более 4 мг/сут., а у некоторых больных развивалась избыточная седация даже на дозах 2–3 мг/сут. Из-за проблемы зависимости алпразолам следует применять в минимальных эффективных дозах. По результатам контролируемых исследований с фиксированными дозами, концентрация алпразолама в крови 20–40 нг/мл оптимальна для эффективной терапии панического расстройства. При повышении концентрации алпразолама в плазме до 40–60 нг/мл возможно улучшение еще у некоторого количества пациентов, однако повышается частота седативных побочных эффектов и атаксии (Greenblatt D.J. et al., 1993). Алпразолам выпускается в форме пролонгированного высвобождения (XR) для приема 1 или 2 раза в сутки (Glue P. et al., 2006). Форма XR обычно позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и может устранять некоторые из симптомов отмены, связанные с пропуском дозы. Тем не менее алпразолам XR также может вызывать сим-

птомы отмены. Несколько новых биотехнологических компаний пытаются разработать формы выпуска с более быстрым всасыванием и даже более длительным действием.

Начальная доза алпразолама при ГТР и паническом расстройстве составляет 1,5 мг/сут. или менее за несколько суточных приемов, с постепенным повышением дозы по мере переносимости пациентом. При паническом расстройстве дозу алпразолама можно увеличить, чтобы устранить не только панические атаки, но и тревогу ожидания. Для этого часто требуются более высокие дозы (4–5 мг/сут.) в первые 6 нед. терапии или дальше. Тем не менее со временем, когда тревога ожидания редуцируется, дозу можно снизить до 2–3 мг/сут. для дальнейшего предотвращения панических атак. Несмотря на то что алпразолам считается препаратом с уникальными антипаническими свойствами, в последующих исследованиях показано, что лоразепам, клоназепам и диазепам также эффективны в купировании и профилактике панических атак. Клоназепам применяют в дозах 1–3 мг/сут.

Несмотря на то что ТЦА, ИМАО и СИОЗС, возможно, так же эффективны, как алпразолам или клоназепам, при паническом расстройстве с агорафобией, только бензодиазепины приносят быстрое облегчение. Эффект алпразолама развивается в пределах 1 нед., тогда как препараты других классов действуют через 4–6 нед. При лечении более традиционными антидепрессантами больше пациентов отказывается от лечения из-за побочных эффектов. Считается, что некоторые пациенты с паническим расстройством более чувствительны к побочным эффектам антидепрессантов, чем пациенты с депрессией. При редких приступах умеренной тревоги (1 раз в несколько дней или недель) бензодиазепины могут быть предпочтительнее регулярной терапии антидепрессантами, поскольку они могут использоваться только при необходимости. Способность диазепама действовать быстро, без длительной седации делает его особенно ценным в подобных ситуациях, если пациент не склонен к злоупотреблению лекарствами. Безусловно, другие бензодиазепины также могут применяться в подобном режиме. Низкая скорость всасывания оксазепама вызывает сомнения в целесообразности его применения только по необходимости. Тем не менее пациенты переносят оксазепам достаточно хорошо и в некоторых случаях это обоснованный выбор, учитывая низкий риск формирования зависимости при использовании этого препарата.

Выполнено исследование частоты рецидивов/повторных эпизодов длительно текущего панического расстройства с агорафобией после курса алпразолама длительностью 6 и 18 мес. (постепенное снижение дозы и полная отмена препарата). Более длительный курс терапии был связан с меньшей выраженностью симптомов (Ballenger J.C. et al., 1993).

Один из спорных вопросов – насколько долго необходимо использовать бензодиазепины при выраженной тревоге. В случаях, когда тревога возникла остро и связана со специфическими факторами, применение этих препаратов должно быть направлено на уменьшение острых симптомов. В таких случаях не требуется и не рекомендуется продолжать прием препаратов более 1–2 нед. Если симптомы тревоги сохраняются несколько месяцев

и более, мы рекомендуем продолжать терапию 4–6 нед. до достижения эффекта, а затем снижать дозу до минимальной необходимой поддерживающей дозы еще на несколько месяцев, далее по возможности отменить препарат. Пациенты, состояние которых соответствует критериям DSM-5 для ГТР, по определению страдают расстройством с более длительным течением и требуют даже более длительного лечения (например, 4–6 мес. и более) до того, как можно будет попытаться отменить препарат. В таких случаях в первую очередь рекомендуются СИОЗС. К сожалению, пациенты с длительным ГТР часто попадают к психиатру только после многолетнего приема бензодиазепинов по назначению других врачей. Множество таких пациентов испытывают облегчение от бензодиазепинов, однако у них развиваются рецидивы тревоги при попытке отмены этих препаратов. Более того, поскольку многие пациенты чувствуют себя лучше на фоне полных доз в течение более длительного времени, врач должен решить сложный вопрос о том, сколь длительно применять бензодиазепиновый препарат. Проблема усугубляется данными о возможности формирования толерантности к некоторым эффектам бензодиазепинов (например, снотворному), в связи с чем можно предположить, что явное улучшение отражает неспецифический психологический эффект.

Несмотря на вероятность развития толерантности, мы убеждены, что у большинства пациентов эффект бензодиазепинов сохраняется и толерантность не развивается. Наше убеждение основано на многолетних наблюдениях за состоянием большого числа пациентов, которые чувствовали себя хорошо на определенных суточных дозах бензодиазепинов и не повышали их. Согласно данным долгосрочных исследований алпразолама пациенты с паническим расстройством не только не повышают дозу препарата, но часто снижают ее через некоторое время. При регулярном применении алпразолама в течение 1 года уменьшения эффективности не отмечается. По нашему опыту, модели толерантности у животных и человека могут быть не вполне применимы к хронической тревоге *per se*. Более того, в таких моделях основное внимание обращают на самостоятельное введение животными препарата или вызванную препаратом атаксию у «нормальных» особей, однако не вполне учитывают биологические и клинические особенности пациентов с тревогой. По возможности врачу следует постепенно снижать дозу бензодиазепинов, применяя психотерапию, поведенческую терапию или другие препараты, чтобы помочь пациенту справиться с тревогой (см. «Отмена» далее в этой главе). Тем не менее некоторым пациентам может потребоваться длительная терапия бензодиазепинами. Представляется целесообразной стратегия, при которой для профилактики возобновления симптомов СИОЗС добавляют к бензодиазепину на несколько недель перед тем, как снижать дозу бензодиазепина. Так, A. D. Goddard и соавт. (2001) обнаружили, что одновременное назначение сертралина и клоназепама больным с паническим расстройством способствует более раннему уменьшению симптомов по сравнению с назначением только сертралина. Хотя имеется тенденция к назначению антидепрессантов как более предпочтительных препаратов для длительной

терапии ГТР и панического расстройства, полученные данные свидетельствуют о том, что при лечении тревожного расстройства бензодиазепины действуют быстрее, лучше переносятся и, по-видимому, более эффективны, чем антидепрессанты (Offidani E. et al., 2013). Тем не менее имеется категория пациентов с повышенным риском развития зависимости от бензодиазепина, например пациенты, злоупотреблявшие алкоголем, или больные с отягощенным по алкоголизму семейным анамнезом; этим пациентам назначать бензодиазепины нежелательно.

Отдаленные неблагоприятные эффекты бензодиазепинов в действительности не были точно определены. Например, M.Lader (1982) сообщает об аномальных изменениях, выявленных методом компьютерной томографии (КТ) у пациентов, длительно принимавших бензодиазепины. Эти данные можно интерпретировать, с одной стороны, как признак того, что бензодиазепины вызывают органические и структурные изменения в головном мозге (подобно хроническому употреблению алкоголя). Однако с равной вероятностью можно предположить, что у некоторых пациентов, которым требуется регулярная терапия бензодиазепинами, наблюдаются нейропсихические расстройства, проявляющиеся изменениями на КТ. В исследовании I.Lucki и соавт. (1986) в результате психометрического тестирования пациентов, длительно и регулярно принимавших бензодиазепины, не обнаружено значимого когнитивного снижения. Данные о влиянии длительной терапии бензодиазепина на когнитивную функцию неоднозначны: в ряде исследований это влияние было несущественным (Gladsjo J.A. et al., 2001), в то время как по данным, полученным в других исследованиях, длительный прием бензодиазепинов вызывает остаточный дефицит когнитивной функции, который сохраняется даже после отмены препарата (Stewart S.A., 2005). Пожилые пациенты особенно подвержены негативному влиянию на когнитивную функцию как непродолжительной, так и длительной терапии бензодиазепинами. Безусловно, у пожилых больных, принимающих бензодиазепины длительного действия (или антидепрессанты), повышен риск падений, ведущих к переломам шейки бедренной кости.

Насколько высок риск развития зависимости от бензодиазепинов? Как долго следует принимать бензодиазепины, чтобы после прекращения приема этих препаратов развился синдром отмены? В исследованиях на животных показано, что бензодиазепины могут стимулировать их прием, а также вызывать физическую зависимость и толерантность. Согласно опубликованным данным исследований и анкетных опросов, пациенты редко стремятся к возобновлению приема бензодиазепинов или ощущают в них потребность, как в случае героина или кокаина. Напротив, бензодиазепинами чаще злоупотребляют в рамках зависимости от многих веществ, для усиления эффектов основного средства злоупотребления, например кокаина, или используют как заместительные средства, если недоступны препараты с более выраженными эйфоризирующими эффектами.

Факторы риска зависимости от бензодиазепинов – зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ в анамнезе и расстройства личности.

Бензодиазепины не рекомендуется назначать пациентам с зависимостью от психоактивных веществ в анамнезе. Тем не менее у некоторых пациентов с тревогой, принимающих рекреационные наркотики, бензодиазепины могут использоваться, особенно после неудачных курсов других препаратов. У пациентов с расстройствами Оси II бензодиазепины следует использовать только при крайней необходимости, короткими курсами и в малых дозах. Зависимость от бензодиазепинов в основном или, по крайней мере, частично является ятрогенной проблемой, поскольку пациенты начинают использовать эти препараты по назначению врача, т.е. клинически обоснованно, однако затем принимают их чрезмерно долго или в более высоких дозах. Можно заранее, еще до начала приема препарата, запланировать продолжительность лечения препаратами этой группы и тщательно следить за тем, чтобы оставаться в рамках установленного срока.

Учитывая современное состояние медицинского права, а также наличие экспертов и медицинских советов, чья деятельность связана с «фармакологическим кальвинизмом», перед назначением длительных курсов бензодиазепинов следует получить внешнюю консультацию для подтверждения или изменения предполагаемой тактики лечения, особенно в случаях злоупотребления психотропными веществами в анамнезе.

Отмена

Нужно ли пытаться постепенно отменить прием бензодиазепинов у пациентов, которые в течение длительного периода регулярно принимают их? Как правило, это обоснованно; снижать дозу следует не более чем на 25% в неделю. Однако у многих больных отменять бензодиазепины нужно более постепенно. В классическом двойном слепом исследовании отмены бензодиазепинов K.Rickels и соавт. (1983) показано, что при резком прекращении приема препаратов симптомы отмены наблюдались чаще у пациентов, которые принимали бензодиазепины в течение более чем 8 мес. (43%), чем у пациентов, которые принимали их менее длительно (5%). В более позднем исследовании те же авторы обнаружили сходную частоту симптомов отмены у пациентов, которые получали регулярную терапию клоразепатом в течение 6 мес. (Rickels K. et al., 1988). J.C.Pecknold и соавт. (1988) сообщают, что резкая отмена алпразолама после 8-недельного курса терапии панического расстройства сопровождалась симптомами тревоги приблизительно у 35% пациентов. У некоторых пациентов отмечался рецидив панических атак, а не синдром отмены.

Типичные симптомы отмены бензодиазепинов включают дрожь, тревогу, усиленное сердцебиение, повышенное потоотделение, тошноту, спутанность сознания и гиперестезию к свету и звукам. Наиболее опасное последствие отмены – судорожные расстройства. При резком прекращении приема диазепама судорожные состояния развиваются через 5–7 дней после отмены, но не в первые 24 часа, что объясняется длительным периодом полужизни диазепама и десметилдиазепама. При использовании препаратов более корот-

кого действия (например, лоразепама и алпразолама) симптомы отмены появляются быстрее – через 2–3 дня. Таким образом, в случае отмены диазепама врач не может с уверенностью исключить возможность судорожных явлений до истечения 1 нед. после отмены препарата. Любые симптомы отмены (даже на 5-й день) следует тщательно оценивать, рассматривая возможность повторного назначения препарата с более постепенной отменой. Через несколько дней после отмены бензодиазепинов у некоторых пациентов возобновляются свойственные им ранее симптомы тревоги, но в более тяжелой форме (так называемая тревога отдачи). (Применительно к снотворным этот феномен известен как бессонница отдачи.) Этот синдром обычно кратковременный и редуцируется через 48–72 ч.

Как предполагают K.Rickels и E.Schweizer (1995), симптомы отмены обычно развиваются во время снижения дозы бензодиазепина и приблизительно через неделю после прекращения приема препарата, а затем редуцируются в течение 3 нед. Симптомы тревоги, предшествовавшей назначению терапии, обычно возникают быстрее.

Становится все более очевидным, что многие пациенты нарушают режим отмены бензодиазепинов с самого начала снижения дозы, задолго до развития отчетливых симптомов отмены (подробнее см. Rickels K. et al., 1999, и полностью приложение к журналу, в котором опубликована статья). Это в значительной степени подтверждает психологическую убежденность в необходимости препарата и преувеличенную реакцию на соматические симптомы, связанные с тревогой. Неудивительно, что КБТ в том виде, в котором она применяется при паническом расстройстве с агорафобией, проведенная перед снижением дозы бензодиазепинов, может быть высокоэффективным методом создания благоприятных условий для снижения дозы и освобождения пациента от препарата (Spiegel D.A., 1999).

Наблюдая пациентов, которым проводилась постепенная отмена бензодиазепинов 2–3 года назад, K.Rickels и соавт. (1999) обнаружили, что у пациентов, которые прекратили прием бензодиазепинов, было меньше симптомов, чем у тех, которым не удалось отменить препарат или пришлось возобновить его прием. К сожалению, в этом исследовании не определены причина и следствие.

Факторы терапии, которые затрудняют отмену бензодиазепинов: более высокие дозы, более короткий период полужизни, более продолжительное применение бензодиазепинов и более быстрое снижение дозы. Связанные с пациентом факторы, препятствующие успешной отмене бензодиазепинов, включают диагноз панического расстройства, более выраженную депрессию или тревогу перед снижением дозы, более выраженные расстройства личности, а также сопутствующее злоупотребление алкоголем и другими психотропными веществами. Успешное снижение дозы бензодиазепина часто требует от врача много времени и усилий (Rickels K. et al., 1999). Врач должен быть доступен для консультирования, поддержки и убеждения пациента в любое время.

Обычно половину дозы бензодиазепина можно постепенно отменить в течение 4 нед., тогда как для отмены второй половины дозы может потребоваться больше времени. Возможно, будет необходимо сохранить 50% дозы на несколько месяцев перед попыткой последующего ее снижения. Тем не менее многие пациенты очень рано отказываются от попыток снижения дозы, еще до проявления симптомов отмены, в основном в связи с определенными особенностями личностного склада.

До настоящего времени не доказано, что дополнительная терапия небензодиазепиновыми препаратами (карбамазепин, тразодон, вальпроат, буспирон и имипрамин) устраняет симптомы отмены, однако некоторые из этих препаратов (имипрамин и вальпроат) в ряде случаев могут помочь пациенту воздержаться от приема бензодиазепинов в течение нескольких недель.

Для успешной отмены бензодиазепинов необходимо устранить все симптомы тревоги и депрессии, сохраняющиеся перед отменой, при помощи фармако- или психотерапии.

Терапия контроля паники (ТКП) является разновидностью КБТ и представляет собой обучающе-экспериментальный подход, направленный на обучение пациента преодолению соматических симптомов паники, избегая необоснованной тревоги. В контролируемом исследовании показана эффективность ТКП в сочетании с очень медленным и осторожным снижением дозы бензодиазепина (на 0,125 мг алпразолама каждые 2 дня, если пациент исходно получает более 1 мг/сут. или 0,25 мг каждые 8 дней после того, как доза снижена до 1 мг/сут.). В другом исследовании ТКП доза бензодиазепина снижалась еще медленнее. В обоих исследованиях комбинация ТКП и медленного снижения дозы была значительно эффективнее, чем медицинское наблюдение при медленном снижении дозы, однако объемы выборок были малы. Большинство пациентов, которые успешно прекратили прием бензодиазепинов при помощи ТКП, воздерживались от их применения на протяжении следующих 3 лет (Spiegel D. A., 1999). Согласно неформальному клиническому опыту для долговременной эффективности КБТ следует продолжать ее в течение минимум нескольких недель после снижения дозы бензодиазепинов.

Как будет указано далее в этой главе, в настоящее время при большинстве тревожных расстройств успешно применяют другие формы КБТ, которые могут быть эффективными при первичном лечении пациентов, не принимающих препараты, а также для облегчения отмены бензодиазепинов.

Побочные эффекты

В сравнении со многими психотропными препаратами других классов, бензодиазепины обладают относительно благоприятным профилем побочных эффектов. Наиболее частый побочный эффект – седация, которая отчасти связана с дозой и может быть редуцирована снижением дозы. Другие побочные эффекты включают головокружение, слабость, атаксию, антероградную амнезию (особенно на фоне короткодействующих бензодиазепинов, например

триазолама), ухудшение моторных функций (например, при вождении транспорта), тошноту и незначительную гипотензию. Сообщается, что у пожилых больных длительно действующие бензодиазепины и антидепрессанты провоцируют падения (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). В популярной прессе сообщают о тяжелых синдромах утраты контроля на фоне определенных бензодиазепинов, особенно триазолама. Однако мы не наблюдали подобных явлений в нашей клинической практике.

Передозировка

К счастью, бензодиазепины обладают относительно широким диапазоном безопасных доз и передозировка только бензодиазепинов редко завершается летальным исходом. Большинство известных смертельных случаев связано с одновременным приемом других веществ (например, алкоголя или ТЦА).

Антидепрессанты

Поскольку антидепрессанты уже частично обсуждались в главе 3 («Антидепрессанты»), в данной главе мы уделяем им меньше внимания. Некоторые СИОЗС были одобрены FDA для лечения одного или более отдельных тревожных расстройств (например, пароксетин при социальной тревоге, ОКР, паническом расстройстве, ПМДР и ПТСР; сертралин при паническом расстройстве, ОКР, ПМДР, социальной тревожности и ПТСР). Однако, по нашему мнению (как уже отмечалось ранее), до тех пор, пока в исследованиях не будет убедительно показано различие между этими препаратами при определенных тревожных расстройствах, следует считать, что все СИОЗС достаточно эффективны при любых тревожных расстройствах. При определенных тревожных расстройствах может потребоваться коррекция дозы, однако это относится ко всем СИОЗС как классу. (Например, при паническом расстройстве с агорафобией терапию начинают с очень низких доз; при лечении ОКР применяют более высокие дозы и дольше ждут клинического эффекта.) Сходным образом, ИОЗСН, по-видимому, эффективны при ряде тревожных расстройств. Венлафаксин одобрен для лечения панического расстройства, ГТР, социального тревожного расстройства, в то время как дулоксетин был изучен компанией-производителем только при ГТР и был одобрен для лечения именно по данному показанию.

Агорафобия и панические атаки

Некоторые антидепрессанты проявляют выраженные противотревожные свойства. В 1960-х годах D.F.Klein (1967) и другие клиницисты впервые сообщили о высоком анксиолитическом эффекте имипрамина при панических атаках с агорафобией. Согласно клиническому опыту, по-видимому, большинство, если не все ТЦА и СИОЗС сопоставимы по выраженности антипанического эффекта. Кроме того, ИМАО фенелзин является мощным

антипаническим препаратом, и, вероятно, это относится к другим ИМАО и тразодону. Тем не менее не все антидепрессанты столь же эффективны при паническом расстройстве. Следует отметить, что бупропион, согласно опубликованным данным, не проявляет антипанических свойств и у некоторых пациентов может вызвать тревожное состояние. Антипанические эффекты различных антидепрессантов (особенно ТЦА и ИМАО) объясняют норадренергическими влияниями в области locus coeruleus. Неясно, объясняет ли этот механизм потенциальные антипанические эффекты тразодона.

СИОЗС, по-видимому, предупреждают панические атаки или уменьшают их клинические проявления. Так, пароксетин и сертралин одобрены FDA для лечения панического расстройства. Обычно при паническом расстройстве применяют более высокие дозы пароксетина, чем при большой депрессии: стартовая доза составляет 10 мг/сут., терапевтическая – 40–60 мг/сут.

В соответствии с принятым ранее эмпирическим правилом, для достижения эффекта при паническом расстройстве необходимо было назначать только малые дозы ТЦА (например, 50 мг/сут. имипрамина). Через несколько лет стало очевидным, что, как и при депрессии, многим пациентам требуются относительно высокие дозы ТЦА или ИМАО, несмотря на то что некоторые пациенты крайне чувствительны к ТЦА и переносят только 10–25 мг/сут. имипрамина. Мы рекомендуем следовать стандартным режимам дозирования ТЦА, которые используются при депрессии (см. гл. 3 «Антидепрессанты»).

В 1993 г. D.F.Klein высказал предположение, что ТЦА действуют при паническом расстройстве за счет повышения порога ощущения удушья. Во втором международном коллаборативном сравнительном исследовании имипрамина с алпразоламом и плацебо при паническом расстройстве у пациентов с выраженными респираторными симптомами паники (ощущение нехватки воздуха, удушья) наблюдалось более выраженное улучшение на фоне имипрамина, тогда как пациенты без респираторных симптомов во время панических атак лучше отвечали на алпразолам. Нам неизвестны подобные данные о СИОЗС.

Учитывая эффективность ТЦА при лечении панических атак, не удивительно, что ИОЗСН также эффективны. В 2005 г. венлафаксин получил одобрение FDA для лечения панического расстройства. В двух контролируемых регистрационных исследованиях длительностью 12 нед. было показано, что венлафаксин XR в дозе 75–225 мг/сут. снижает частоту панических атак. Можно ожидать, что и другие ИОЗСН также эффективны при паническом расстройстве, хотя ни один другой препарат не был одобрен для применения по данному показанию, пока готовилась к изданию эта книга. Кроме того, поскольку все препараты класса ИОЗСН обладают более выраженным норадренергическим свойством, чем венлафаксин, переносимость их у больных с паническим расстройством может варьировать.

Генерализованное тревожное расстройство

В современных исследованиях установлено, что ТЦА также эффективны при ГТР. В одном из крупнейших исследований через 4–6 нед. терапии ГТР

имипрамин был сопоставим по эффективности с бензодиазепином хлордиазепоксидом. Однако в первые 2 недели хлордиазепоксид был более эффективным. На основании более поздних исследований FDA одобрило венлафаксин, дулоксетин и эсциталопрам для лечения ГТР.

Согласно современным диагностическим критериям DSM-IV, ГТР является хроническим расстройством, которое, соответственно, требует длительного лечения. Роль бензодиазепинов в терапии ГТР ограничивается кратковременным ослаблением симптомов, если это необходимо, тогда как для длительной терапии предусматриваются методы, не связанные с риском зависимости. В настоящее время препараты, одобренные FDA для лечения ГТР, включают венлафаксин, эсциталопрам и пароксетин, однако, вероятно, все СИОЗС эффективны при этом расстройстве и все новейшие препараты, по всей видимости, более безопасны, чем старые ТЦА. Тем не менее нам неизвестны очные сравнительные исследования новейших и старых антидепрессантов при ГТР. Разработаны методики КБТ для лечения ГТР. Мы также не знаем очных сравнений отдельных препаратов и КБТ при ГТР, однако применение мультимодальных подходов зависит от их стоимости, эффекта первого курса лечения и доступности квалифицированного КБТ-психотерапевта в данном географическом регионе.

Социальное тревожное расстройство

Пациенты с тяжелыми симптомами социального тревожного расстройства испытывают выраженную тревогу в различных «социальных» ситуациях, например при принятии пищи в присутствии других людей, при подписи чеков, публичных выступлениях и даже пребывании в больших группах людей. В соответствии с дефиницией DSM-5, социофобия может ограничиваться более изолированным страхом исполнения номера или речи на публике, который часто называют *страхом публичных выступлений*. Страх публичного выступления в меньшей степени нарушает функционирование, чем генерализованная социальная тревога, однако может препятствовать карьере или увлечениям. Получены веские доказательства того, что при более мягких формах страха публичного выступления у добровольцев (например, студентов музыкальных учебных заведений) эффективен прием β-блокатора за 2 ч до выступления. В отдельных контролируемых исследованиях ряд β-блокаторов, в том числе пропранолол, окспренолол, алпренолол и атенолол, немного превосходили по эффективности плацебо (см. «Норадренергические препараты» далее в этой главе). Аналогично, β-блокаторы, по-видимому, эффективны как средство преодоления экзаменационной тревоги и устранения когнитивных расстройств, вызываемых бензодиазепинами. В ряде открытых исследований показано, что однократная доза пропранолола 10–40 мг, принятая перед экзаменом, уменьшает периферические симптомы тревоги и, по-видимому, облегчает сдачу экзамена лицами с проявлениями тяжелой тревоги. Атенолол является кардиоселективным препаратом и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем предполагает-

ся, что β-блокаторы могут, по крайней мере отчасти, ослаблять социальное тревожное расстройство за счет подавления тахикардии и тремора. Побочные эффекты могут проявиться в виде артериальной гипотензии и брадикардии, поэтому необходимо с осторожностью назначать β-блокаторы пациентам с экзаменационной тревогой или страхом публичных выступлений.

В последние годы социофобия привлекает все более пристальное внимание исследователей. Социофобия часто сочетается с различными другими расстройствами Оси I, например: паническим расстройством, большим депрессивным расстройством, дисморфофобией и злоупотреблением психотропными веществами. Поскольку социофобия манифестирует в детском и подростковом возрасте, раннее распознавание и лечение может быть особенно важным для профилактики других расстройств, которыми осложняется социофобия.

Получены доказательства превосходства разных средств фармакотерапии над плацебо. После тщательных исследований пароксетин был одобрен FDA для лечения социофобии. В одном из мультицентровых исследований пароксетин был одинаково эффективным в дозах 20 и 60 мг/сут. (Davidson J. et al., 2004; Westenberg H.G. et al., 2004). Другие СИОЗС, предположительно, так же эффективны, о чем свидетельствуют данные небольших двойных слепых или открытых исследований некоторых из препаратов этого класса. Так, в нескольких многоцентровых исследованиях была показана эффективность флувоксамина в лечении социального тревожного расстройства. Назначенный в средней дозе 200 мг/сут. он был эффективнее плацебо. Венлафаксин также одобрен для лечения социального тревожного расстройства и, по-видимому, не менее эффективен, чем СИОЗС. β-блокаторы (или, по крайней мере, атенолол) незначительно превосходят по эффективности плацебо при генерализованной социофобии, несмотря на их эффективность у пациентов со страхом публичных выступлений.

ИМАО также эффективны при лечении социального тревожного расстройства, особенно фенелзин, наиболее изученный традиционный препарат этого класса антидепрессантов. Несколько менее эффективен моклобемид (короткодействующий обратимый ИМАО, используемый в Канаде и Европе). В соответствии с опубликованными данными, другой обратимый ИМАО – брофаромин не отличается от плацебо при социофобии. Клоназепам подробно изучался J.R.T.Davidson и его группой (Davidson J.R.T., 2000) и оказался значительно более эффективным, чем плацебо. В других исследованиях изучался алпразолам, который оказывал менее выраженный эффект.

Проведены единичные небольшие сравнительные исследования КБТ и фармакотерапии, в которых выявлена одинаковая эффективность этих подходов. Предлагаются интересные объяснения, почему метод предъявления ситуаций, вызывающих социальную тревогу, не устраняет тревогу у пациентов с социофобией. Для решения этой проблемы разработаны достаточно успешные программы КБТ. Опубликованы результаты сравнительного исследования двойным слепым методом эффективности D-циклосерина у пациентов с социальным тревожным расстройством, получавших пове-

денческую терапию (Hofmann S.G. et al., 2006; Rodebaugh T.L., Lenze E.J., 2013). Отмечен выраженный эффект при приеме этого препарата.

Один из пробных алгоритмов лечения пациентов, первично обратившихся с генерализованной социофобией, предполагает начинать лечение с назначения бензодиазепина, чтобы уменьшить инициальный страх, затем добавить СИОЗС и, дождавшись его эффекта, отменить бензодиазепин, далее перед постепенной отменой СИОЗС добавить КБТ.

Необходимая продолжительность лечения генерализованной социофобии пока точно не установлена. Поскольку это, как правило, хроническое расстройство, показана терапия в течение года, а затем попытка снижения доз и отмены терапии, при условии, что пациент справляется с ситуациями, в которых испытывал страх. В некоторых случаях может потребоваться неопределенно длительная непрерывная терапия.

Следует отметить, что габапентин – блокатор α_2-δ-кальциевых каналов – в средней дозе примерно 3000 мг/сут. оказался более эффективным по сравнению с плацебо при лечении социального тревожного расстройства. Механизм такого действия препарата неясен. Однако результаты многочисленных исследований показали эффективность его аналога прегабалина у больных ГТР (см. ниже).

Несомненно, при неэффективности СИОЗС и КБТ следующий шаг – назначение ИМАО. При социофобии также может быть эффективен кломипрамин.

В соответствии с полученными на сегодня данными, терапию легких форм социофобии и/или страха публичных выступлений можно начинать с β-блокаторов, тогда как при более тяжелых состояниях назначать СИОЗС, а затем фенелзин. При необходимости замены СИОЗС из-за побочных эффектов или неэффективности у пациентов с социофобией вместо ИМАО можно использовать кломипрамин. Среди бензодиазепинов клоназепам и алпразолам эффективны при социофобии, однако вначале следует назначать клоназепам, учитывая его более длительный период полужизни. Бензодиазепины способны быстро устранить симптомы социофобии, тогда как для развития полного эффекта СИОЗС и ИМАО может потребоваться несколько недель.

Посттравматическое стрессовое расстройство

ПТСР относится к тревожным расстройствам с предопределенной причиной – крайне психотравмирующим событием или рядом событий. В целом в исследованиях показано, что ПТСР развивается у 20% людей, перенесших тяжелый стресс. Вероятно, различные факторы предрасполагают к развернутому синдрому ПТСР, требующему лечения, в том числе стрессовые воздействия в прошлом, психические расстройства, а также тяжесть и продолжительность актуального для данного ПТСР стрессового события или событий. Сплоченность с окружающими во время тяжелого стресса может оказывать протективное действие. У большинства пациентов с ПТСР выявляется одно или несколько коморбидных психических расстройств. Депрессии, различ-

ные тревожные и диссоциативные расстройства, а также злоупотребление психотропными веществами наблюдаются относительно часто, усугубляют болезненность и осложняют лечение. Более того, синдром ПТСР после однократного тяжелого стресса (изнасилование, пожар, дорожно-транспортное происшествие, извержение вулкана) может отличаться от ПТСР у ветеранов военных действий или пациентов, перенесших сексуальное или физическое насилие в детстве.

Несмотря на возможную тесную хронологическую связь ПТСР с психотравмирующим событием (которая иногда подтверждается), некоторые пациенты могут чувствовать себя хорошо или, по крайней мере, сохранять способность к нормальной деятельности в течение месяцев или лет до тех пор, пока определенный фактор (известный, предполагаемый или неизвестный) спровоцирует внезапное развитие или возобновление типичного комплекса симптомов. В среднем эпизод ПТСР продолжается приблизительно 7 лет, однако некоторые пациенты быстрее адаптируются к воспоминаниям и симптомам расстройства и выздоравливают раньше, тогда как другие страдают от симптомов различной интенсивности в течение десятилетий. По данным исследований конца 1980-х годов, ПТСР отмечался у некоторых ветеранов Первой мировой войны.

Считается, что ПТСР сопровождается чрезмерной активацией вегетативной нервной системы и ослаблением реакции выброса кортизола или дексаметазона в ответ на стресс, в противоположность тяжелой депрессии. Имеется несколько сообщений о том, что назначение кортизола при травме предупреждает развитие ПТСР (Zohar J. et al., 2011). Некоторые пациенты с ПТСР испытывают значительное облегчение после однократного приема опиоидных антагонистов (налмефена), тогда как у других те же препараты вызывают ухудшение состояния (Glover H., 1993). В одном из исследований у пациентов с ПТСР агонист серотонина, *м*-хлорофенилпиперазин, вызывал ухудшение состояния, тогда как йохимбин (адреномиметик) вызывал панику и флэшбэки (Southwick S.M. et al., 1997). В сходном небольшом исследовании истинный антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил редуцировал симптомы ПТСР (Coupland N.J. et al., 1997).

Кроме того, в большинстве опубликованных клинических исследований терапии ПТСР участвовали амбулаторные больные, которые не принимали других препаратов и страдали расстройством, предположительно менее тяжелым, чем ПТСР у пациентов, которые 7 раз госпитализировались и состояние которых ухудшалось, несмотря на длительные курсы комбинированной терапии различными препаратами, часто используемыми в сочетании с психосоциальной терапией. В наше время непродолжительных госпитализаций нет возможности оценивать пользу или вред лечения, отменяя многочисленные препараты. По крайней мере, в McLean Hospital повторные госпитализации по поводу тяжелого ПТСР более характерны для женщин, перенесших сексуальное насилие в детстве, состояние которых наряду с ПТСР соответствует критериям нескольких других психических расстройств. Такие пациенты часто страдают диссоциативными расстройствами, у них выявляются слу-

ховые галлюцинации, тяжелая бессонница и рекуррентное злоупотребление психоактивными веществами, а также самоповреждающее поведение. Они часто принимают клоназепам, вальпроевую кислоту, габапентин, оланзапин, СИОЗС, бупропион, клонидин и ламотриджин, а также Фиорицет[1] против головных болей, и, несмотря на прием многочисленных препаратов, они чувствуют себя ужасно. Возможно, тяжелые симптомы и самоповреждающее поведение побуждают психиатров к избыточному назначению препаратов, а присутствие таких пациентов в психиатрических отделениях стимулирует других пациентов с меньшим опытом лечения подражать им и расширять репертуар симптомов. Несмотря на то что некоторые психотравмирующие события кажутся неправдоподобными, большинство пациентов, вероятнее всего, правдивы, и реакция на описываемые события понятна.

Учитывая перечисленные выше факторы, наиболее широко изучены при ПТСР препараты класса СИОЗС. Они часто более эффективны, чем плацебо, однако только у 40–50% пациентов, принимающих СИОЗС при ПТСР, отмечается значительное улучшение состояния. Старые ИМАО и брофаромин (короткодействующий, не использующийся в настоящее время обратимый ИМАО), возможно, эффективнее СИОЗС, однако из-за тяжелых побочных эффектов эти препараты опасно назначать в амбулаторных условиях пациентам с нестабильным состоянием, склонным к самоповреждению. В некоторых небольших открытых исследованиях показана эффективность нефазодона, а в одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании – ламотриджина. В неконтролируемых исследованиях моклобемида, флувоксамина, пароксетина, миртазапина, венлафаксина, вальпроата и карбамазепина также показана определенная эффективность этих препаратов. Пароксетин и сертралин значительно превосходили по эффективности плацебо при ПТСР, в связи с чем получили одобрение FDA для применения по этому показанию. Возможно, антиконвульсанты более эффективны при гневе и нестабильности настроения, тогда как антидепрессанты – при депрессии и тревоге. Сообщается, что клонидин и гуанфацин устраняют ночные кошмары, однако этот эффект изучен недостаточно (Kerbage H., Richa S., 2013; Pearlstein T., 2000). Празозин, антагонист α_1-адренорецепторов, в дозе 1–16 мг/сут. подавляет ночные кошмары у больных с ПТСР (Kung S. et al., 2012; Miller L.J., 2008; Thompson C.E. et al., 2008). Как описано ниже, по данным многоцентрового исследования, проведенного Управлением по делам ветеранов, выраженный эффект отмечался у мужчин при дозе препарата до 25 мг/сут. и у женщин при дозе до 12 мг/сут. (Raskind M.A. et al., 2013).

Пациенты с ПТСР, страдающие слуховыми и зрительными галлюцинациями (флэшбэки), а также «параноидными» идеями (например, страхом нападения в людных местах), отмечают улучшение от лечения антипсихотиками первого поколения (например, перфеназином в дозе 16 мг/сут.), однако психотические симптомы не редуцируются полностью. В настоящее время

---

[1] Фиорицет (Fioricet) – анальгетик, показан при головной боли напряжения и мигрени. Состав: ацетаминофен (анальгетик и жаропонижающее средство), буталбитал (барбитурат) и кофеин. – *Прим. пер.*

проводятся клинические испытания АВП на больных с ПТСР. На сегодняшний день завершено по меньшей мере 10 клинических испытаний рисперидона, оланзапина и кветиапина при ПТСР (Ahearn E.P. et al., 2011). Вообще говоря, величина эффекта антипсихотиков при назначении больным с ПТСР небольшая, но особенно эффективно эти препараты уменьшают навязчивую травматическую идеацию и сверхнастороженность. Комбинация антидепрессантов и АВП у некоторых пациентов с ПТСР была эффективна, но она недостаточно изучена. Свойство АВП вызывать увеличение массы тела и метаболические побочные эффекты ограничивает их применение в качестве вспомогательных препаратов или препаратов второй линии.

Предполагается, что пропранолол эффективен при симптомах ПТСР, однако это не доказано. Пропранолол при назначении больным в остром периоде травмы в отделении неотложной помощи, по-видимому, препятствует появлению симптомов ПТСР (Pitman R.K., Delahanty D.L., 2005), хотя его эффективность в более поздних исследованиях была не столь выраженной (McGhee L.L. et al., 2009). Применение этого препарата основывается на результатах экспериментов на грызунах, у которых запоминание значимых событий сопровождается выделением в мозге адреналина.

В одном исследовании показано, что у людей, недавно перенесших психическую травму, применение бензодиазепинов непосредственно после травмирующего события в течение нескольких недель приводило к повышению риска развития ПТСР. После формирования синдрома ПТСР появлялась тяжелая бессонница и сильная тревога, что неминуемо вело к назначению бензодиазепинов. Получены лишь предварительные доказательства того, что регулярный прием алкоголя может отсрочить развитие ПТСР. Роль седативных препаратов при ПТСР пока неизвестна.

Иными словами, при более мягких и легче поддающихся лечению формах ПТСР препаратами выбора являются СИОЗС. В одном исследовании ПТСР более длительное лечение флувоксамином было связано с более благоприятным отдаленным результатом, а улучшение состояния пациентов было более выраженным через 1 год, чем через 6 нед. терапии. Поскольку в большинстве случаев ПТСР имеет хроническое, длительное течение, обоснованны длительные курсы любых достаточно эффективных препаратов.

В настоящее время эксперты в области психосоциальной терапии (Bisson J.I. et al., 2013; Hembree E.A., Foa E.B., 2000) рекомендуют метод предъявления провоцирующего стимула (несмотря на то что частые флэшбэки не приносят облегчения), когнитивно-поведенческую терапию и EMDR-терапию (EMDR – Eye movement desensitization and reprocessing – десенсибилизация с помощью движений глаз и повторная переработка психотравмирующих событий). Безусловно, у пациентов с ПТСР часто формируются дезадаптивные убеждения, например неадекватное преувеличение опасности, исходящей из окружающего мира, либо преувеличение собственной беззащитности или неадекватности. Выполнены контролируемые исследования EMDR. В рамках этого метода пациента заставляют заново переживать связанные с психотравмой воспоминания и в это время следить взглядом за пальцами

врача, которые перемещаются перед глазами пациента из стороны в сторону. Этот метод является разновидностью терапии с предъявлением провоцирующего стимула. Неподвижность взгляда не влияет на эффективность EMDR.

В целом в настоящее время лечение ПТСР находится на той же стадии развития, как лечение ОКР до появления кломипрамина. Какой-либо определенной высокоэффективной фармакотерапии не выделено. На сегодня, по всей видимости, наиболее изучены СИОЗС, которые относительно эффективны при ПТСР. В данном контексте можно говорить о сходстве ПТСР с ОКР: оба состояния протекают длительно и более продолжительная терапия, по крайней мере с применением СИОЗС, вероятно, приводит к лучшим отдаленным результатам. Сообщается об эффективности многих других препаратов в некоторых случаях ПТСР, однако они мало изучены. При ПТСР, возможно, нарушена консолидация памяти и система стрессового возбуждения. Вероятно, бензодиазепины противопоказаны, однако многие пациенты с ПТСР уже принимают их в течение некоторого времени, и не доказано, что их отмена приводит к длительному улучшению, которое могло бы компенсировать дистресс, вызванный их отменой.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Когда в 1991 г. было опубликовано второе издание этого руководства, FDA был одобрен только один препарат для лечения ОКР – кломипрамин. К 1996 г. для лечения ОКР был одобрен флувоксамин, а для лечения ОКР и депрессии – флуоксетин и пароксетин. На сегодня доказано, что практически все СИОЗС эффективны как при депрессии, так и при ОКР.

Несмотря на перекрест показаний, получены веские доказательства того, что механизмы действия всех СИОЗС при ОКР и при депрессии различаются. Депрессивные симптомы устраняются быстро – через 2–6 нед. у большинства пациентов наступает улучшение, при этом также наблюдается и выраженный эффект плацебо. При ОКР улучшение отсрочено до 6–12 нед. и отмечается только у половины пациентов, а эффект плацебо слабее. Наличие сопутствующей или коморбидной депрессии при ОКР не влияет на редукцию симптомов ОКР на фоне серотониновых антидепрессантов. В целом пациенты с ОКР чувствуют себя лучше при назначении более высоких доз СИОЗС, например 40–80 мг флуоксетина, тогда как при депрессии эффект наблюдается при дозе флуоксетина 20 мг/сут. Норадренергические препараты (дезипрамин, нортриптилин и бупропион), которые достаточно эффективны при депрессии, неэффективны при ОКР. Однако ИОЗСН, например венлафаксин, оказываются эффективными.

Если исходить из того, что все используемые в настоящее время СИОЗС эффективны при ОКР, то выбор конкретного препарата этого класса затрудняется. Все СИОЗС часто вызывают половую дисфункцию. Известны определенные различия в степени сродства к различным рецепторам и взаимодействии с другими препаратами в процессе метаболизма. Трудно сравнить эффективность СИОЗС даже в метаанализах, поскольку с течением времени

изменяются характеристики пациентов, участвующих в исследованиях. Так, большинство пациентов, включенных в ранние исследованиях кломипрамина, до того никогда не получали эффективной фармакотерапии, и частота ответа на кломипрамин и плацебо составляла 50 и 5% соответственно. В последующем частота эффекта плацебо увеличилась, а доли ответивших на препарат уменьшились.

Общие принципы лечения любыми СИОЗС хорошо известны: назначение стандартной терапевтической дозы с последующим ее повышением в 3–4 раза, если не наступает отчетливого улучшения. Следует заранее подготовить пациента к тому, что потребуется не менее 8–12 нед., прежде чем можно будет сменить препарат или добавить другой препарат к СИОЗС в случае неэффективности инициальной терапии.

На протяжении многих лет в качестве средств лечения ОКР изучались различные препараты, как в рамках монотерапии, так и в комбинации с кломипрамином или СИОЗС. До настоящего времени ни один из этих препаратов, включая соли лития, буспирон, L-триптофан, фенфлурамин, нейролептики, клоназепам, не обеспечивал значительного и надежного эффекта, за исключением опубликованных единичных клинических случаев, в соответствии с которыми у отдельных пациентов можно ожидать улучшения состояния при назначении этих препаратов. Буспирон был высокоэффективен в качестве средства усиления терапии ОКР в открытых исследованиях, однако в последующих двойных слепых исследованиях он не отличался от плацебо. Следует заметить, что буспирон *может* вызывать серотониновый синдром при его добавлении к СИОЗС (хотя это происходит редко), а L-триптофан и фенфлурамин в настоящее время уже недоступны в США. В последние несколько лет в связи с появлением новых данных о перекрывании симптомов ОКР и синдрома Туретта начали добавлять новейшие антипсихотики к СИОЗС при ОКР, что иногда позволяет добиться значительного ослабления симптомов. Такой эффект более вероятен у шизотипических пациентов или при наличии тиков в анамнезе пациента или его родственников. На сегодня наиболее безопасен в плане повышения массы тела и избыточной седации рисперидон в дозах до 3 мг/сут., однако у пожилых больных с депрессией сочетание рисперидона с СИОЗС может сопровождаться ортостатической гипотензией. Зипрасидон до сих пор вообще не изучался в контексте этого показания. С другой стороны, в качестве иллюстрации того, что практически любой препарат или класс препаратов выходит за рамки определенных разделов DSM-IV, можно привести результаты контролируемого исследования, в котором показано значительное превосходство флувоксамина (Феварина) над плацебо приблизительно у половины взрослых мужчин с аутизмом: на фоне флувоксамина наблюдалось улучшение социализации и уменьшение аутистических компульсий (McDougle C.J., 1997). Таким образом, приблизительно у половины пациентов с ОКР наблюдается значительное улучшение на фоне СИОЗС или кломипрамина, тогда как приблизительно 15–20% прерывают терапию этими препаратами из-за побочных эффектов, т.е. ситуация отнюдь не идеальна.

C.I. Rodriguez и соавт. (2013) в недавно проведенном исследовании выявили, что внутривенное введение кетамина пациентам с ОКР вызывает более выраженное улучшение по сравнению с плацебо, причем эффект инъекции длится по меньшей мере неделю. Несколько лет назад группа специалистов, руководимая Larry Koran, выполнила двойное слепое исследование, в котором показала, что прием внутрь морфина при ОКР вызывает облегчение, наступающее на следующий день после приема и длящееся до 5 дней. Этот эффект был значимо более выраженным, чем после приема плацебо.

КБТ (Baer L., Greist J.H., 1997) при адекватном ее применении приблизительно так же эффективна, как фармакотерапия. Релаксационные методики не оказывают эффекта, однако терапия, которая включает предъявление стимула *in vivo* и предотвращение ритуалов, обычно достаточно эффективна. Пациенты с ОКР, связанным с ритуальным стремлением к чистоте или ритуальным счетом, испытывают значительно более выраженное улучшение, чем пациенты с собственно психическими навязчивостями без компульсивного поведения, а также чем пациенты с влечением к накопительству (хординг) или компульсивной медлительностью. Возможно, всем пациентам с ОКР следует назначать как КБТ, так и медикаментозную терапию. Тем не менее психотерапевты, владеющие методикой КБТ, сосредоточены преимущественно в крупных университетских центрах со специализированными программами лечения ОКР, поэтому доступность КБТ (а иногда и стоимость) является большой проблемой. Представляются эффективными компьютерные программы и книги, которые пациенты могут использовать для самостоятельной КБТ с поддержкой специалистов (Baer L., Greist J.H., 1997).

Независимо от применения КБТ пациенты с ОКР должны получать не менее 2 последовательных курсов СИОЗС и кломипрамина в адекватных дозах и при адекватной длительности терапии до перехода к более сложной или комплексной терапии. При крайне резистентных случаях ОКР допустимо внутривенное введение кломипрамина (не применяется в США) или стереотаксическая психохирургия (Baer L. et al., 1995; Mindus R., Jenike M.A., 1992). Для обоих этих методов продемонстрирована некоторая эффективность. В 2009 г. FDA одобрило глубокую стимуляцию головного мозга при ОКР. И хотя это решение FDA основывалось на минимальном объеме данных (26 больных с ОКР, резистентным к терапии), глубокую стимуляцию головного мозга охарактеризовали как гуманный метод облегчения состояния пациентов, учитывая ограниченный выбор методов лечения при резистентном ОКР и инвалидизирующий характер заболевания.

При длительных симптомах ОКР и улучшении на фоне фармакотерапии рекомендуется продолжительная поддерживающая терапия теми же дозами препаратов. У пациентов, которые прекращают прием препаратов, достаточно быстро наступает рецидив. В случае КБТ более вероятно, что при выраженном улучшении поведения после серии (например, 12) сеансов улучшение сохранится после прерывания терапии, однако могут потребоваться периодические «вспомогательные» сеансы.

Антиконвульсанты

Все чаще при тревожных расстройствах применяют антиконвульсанты – габапентин, тиагабин и прегабалин. Считается, что многие из этих препаратов в основном действуют на ГАМКергическую систему, что предполагает анксиолитические свойства. Также они применяются для лечения невропатических болей. В терапии тревоги антиконвульсанты, по-видимому, действуют медленнее, чем бензодиазепины, но быстрее, чем антидепрессанты. К преимуществам антиконвульсантов относительно бензодиазепинов относится более низкий риск зависимости и синдрома отмены.

Габапентин (Нейронтин) в течение многих лет применяется при БАР, несмотря на ограниченность доказательств его эффективности при этом заболевании. Когда-то этот препарат считался преимущественно ГАМК-ергическим, однако в настоящее время установлено, что он связывается с α_2-δ-субъединицей кальциевых каналов в головном мозге, и это считается более вероятным механизмом его действия. С другой стороны, получено больше доказательств умеренной эффективности габапентина при социофобии, включая страх публичных выступлений, а также при генерализованной тревоге и паническом расстройстве. По нашему опыту, при тревоге габапентин значительно менее эффективен, чем бензодиазепины или антидепрессанты. Тем не менее габапентин отличается малым числом побочных эффектов и лекарственных взаимодействий и не вызывает зависимости. При социофобии габапентин может быть эффективен в малых дозах – 300–400 мг, тогда как большинству пациентов с паническим расстройством или более тяжелой тревогой требуются дозы 900–2700 мг/сут. (дробно). Наиболее типичные побочные эффекты габапентина – сонливость и слабость.

Прегабалин (Лирика) – аналог ГАМК, который сходен по структуре с габапентином, тщательно исследован для лечения ГТР, фибромиалгии, невропатической боли и парциальных сложных судорог. Этот препарат действует на α_2-δ-субъединицу кальциевых каналов в головном мозге даже более селективно, чем габапентин. В конце 2004 г. прегабалин получил одобрение FDA для лечения невропатических болей и эпилепсии. В 2008 г. прегабалин стал первым препаратом, одобренным для лечения фибромиалгии. Несмотря на то что он был разрешен в Европейском Союзе в 2006 г. для лечения ГТР, в США на момент написания данной книги одобрения FDA на применение прегабалина по данному показанию не было получено. В свете убедительных результатов клинических испытаний, показавших эффективность прегабалина, и накопленного опыта, свидетельствующего о его безопасности, не совсем ясно, что явилось причиной сдержанного отношения к этому препарату при ГТР. Приводились данные о неблагоприятном соотношении возможного риска и ожидаемой пользы от применения прегабалина, при этом указывалось на его гепатотоксичность у мышей, однако эти опасения не подтвердились в клинических исследованиях. Прегабалин в настоящее время вновь поступил на рассмотрение FDA.

Было проведено не менее 7 плацебо-контролируемых испытаний, в которых в терапии ГТР прегабалин был сопоставим по эффективности с алпразоламом и венлафаксином и превосходил плацебо. Прегабалин действует быстрее и переносится лучше, чем венлафаксин, и редуцирует соматические симптомы тревоги так же эффективно, как алпразолам (Montgomery S.A., 2006). Предполагаемая начальная доза прегабалина при тревоге – 150 мг/сут. с повышением дозы до 300 мг/сут. Большинству пациентов достаточно дозы 300–400 мг/сут., однако при необходимости дозу прегабалина можно повышать на 150 мг каждые несколько дней до максимальной допустимой дозы 600 мг/сут. Результаты исследований свидетельствуют, что прегабалин может быть хорошим препаратом первого выбора при ГТР. Хотя другие перспективные анксиолитики, например буспирон, не оправдали связанных с ними надежд, мы считаем, что прегабалин займет важную нишу в арсенале противотревожных средств. Мы наблюдали нескольких пациентов с непереносимостью или неэффективностью СИОЗС, которым помогал прегабалин. Пациентам, которым требуется немедленно купировать тревогу в рамках неотложной помощи, по-прежнему показаны бензодиазепины. Тем не менее прегабалин действует быстрее и, возможно, в некоторых случаях является налучшей альтернативой СИОЗС. Наиболее частые побочные эффекты прегабалина – головокружение и сонливость. Прегабалин, как габапентин и тиагабин, не вызывает нарушений половой функции, типичных для большинства антидепрессантов.

Тиагабин (Габитрил) – более мощный препарат, чем габапентин, за счет того, что селективно ингибирует обратный захват ГАМК и блокирует переносчик ГАМК GAT1. Тиагабин изучался преимущественно при ГТР в рамках монотерапии или в сочетании с СИОЗС. В одном исследовании тиагабин был так же эффективен при ГТР, как пароксетин, и более эффективен, чем плацебо. Опубликованы отдельные сообщения об эффективности тиагабина в качестве дополнительного препарата при ПТСР и паническом расстройстве. Тем не менее по крайней мере в фазе III двух клинических испытаний, проведенных на больных ГТР, при лечении тиагабином первичная конечная точка не была достигнута, и испытание этого препарата при ГТР было прекращено. Другая трудность при лечении тиагабином заключается в его недостаточной переносимости. Повышенный риск судорожного синдрома, когнитивных расстройств и седация ограничивают применение тиагабина при психических заболеваниях. Тем не менее мы наблюдали несколько больных, у которых тиагабин в небольших дозах (2–4 мг/сут.) вызывал улучшение состояния, в то время как лечение другими препаратами было менее эффективно.

Антипсихотики

Антипсихотики давно применяют для лечения расстройств, связанных с тревогой, например шизофрении и БАР (Hirschfeld R.M. et al., 2006; Kung S. et al., 2012). Кроме того, по данным ранних исследований антипсихотиков, например трифлуоперазина, эти препараты могут быть так же эффективны при ГТР,

как бензодиазепины. Можно прогнозировать определенный эффект АВП при тревожных расстройствах, связанный с их влиянием на 5-HT_2-рецепторы. И действительно, кветиапин оказался эффективным при лечении больных с ГТР в контролируемых клинических испытаниях (см. гл. 4 «Антипсихотики»). В большинстве контролируемых исследований антипсихотиков при тревожных состояниях эти препараты назначались как дополнительные средства для усиления эффекта антидепрессантов при ОКР и ПТСР. Несмотря на некоторые противоречивые данные, в большинстве исследований показано, что АВП, особенно рисперидон (Dold M. et al., 2013), могут быть эффективны в качестве средств дополнительной терапии в резистентных случаях ОКР. Помимо этого, опубликованы сообщения об эффективности АВП как препаратов дополнительной терапии панического расстройства и ОКР.

Мы наблюдали случаи, когда АВП хорошо переносились и были эффективны в рамках монотерапии тревожных состояний у пациентов, резистентных к другим стандартным препаратам. Тем не менее ко времени написания руководства еще не проводилось качественных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков в качестве монотерапии каких-либо тревожных расстройств. Поэтому на сегодня мы рекомендуем применять антипсихотики при тревоге, только если исчерпаны возможности применения более стандартных препаратов.

Норадренергические препараты

В ряде исследований показана потенциальная эффективность β-блокаторов (например, пропранолола) и в основном пресинаптических, но также и постсинаптических агонистов α_2-рецепторов (например, клонидина) в купировании симптомов тревоги. Применение этих препаратов обосновано данными о том, что определенные симптомы тревоги (например, ощущение сердцебиения, потливость) свидетельствуют об участии симпатической нервной системы. Проведенные исследования были преимущественно направлены на изучение β-блокаторов в терапии страха публичных выступлений у музыкантов. Много лет назад было показано, что клонидин (Gold M.S. et al., 1978) блокирует физиологические симптомы, связанные с синдромом отмены опиоидов, что может служить основанием для исследования препарата при тревожных расстройствах и, возможно, синдроме отмены никотина. Клонидин проявляет эффекты агониста пресинаптических α_2-рецепторов, однако поскольку он также является агонистом постсинаптических α_2-рецепторов, его фармакологическое действие является более комплексным.

Показания

β-блокаторы (например, пропранолол) показаны при артериальной гипертензии, а также для профилактики стенокардии, аритмии, приступов мигрени и гипертрофического субаортального стеноза. Они часто достаточно эффективны при акатизии у пациентов, принимающих антипсихотики, хотя не одо-

брены FDA по этому показанию (см. гл. 4 «Антипсихотики»). Они также не одобрены FDA для лечения тревоги, хотя в некоторых исследованиях показана определенная эффективность пропранолола при тревожных расстройствах. В этих исследованиях, выполненных в Великобритании, установлено, что β-блокаторы особенно эффективно воздействуют на соматические проявления тревоги (например, ощущение сердцебиения, тремор) и в меньшей степени – на психический компонент тревоги. Используя способность этих препаратов подавлять тремор, их часто используют для коррекции тремора рук, связанного с приемом карбоната лития (см. гл. 5 «Нормотимики»).

В соответствии с данными множества публикаций, β-блокаторы, несмотря на определенный эффект при генерализованной тревоге, малоэффективны в купировании панических атак. Так, J.M. Gorman и соавт. (1983) сообщают, что пропранолол не блокирует спровоцированные лактатом панические приступы. Тем не менее некоторые исследователи указывают на способность пропранолола купировать панические атаки, вызванные инъекцией изопротеренола (агониста адренорецепторов), в связи с чем он может быть эффективным у некоторых пациентов с паническими атаками. Опубликованы данные о том, что пиндолол, который является агонистом-антагонистом β-адренорецепторов с серотонинергическими свойствами, усиливает антидепрессивный эффект СИОЗС (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»).

Как уже сообщалось в данной главе, студенты-медики, младший врачебный персонал больниц (интерны, курсанты), а также музыканты и другие исполнители считают β-блокаторы эффективными для устранения тревоги во время публичных выступлений. Столь широкое признание свидетельствует либо о том, что слабоположительные результаты ряда контролируемых исследований β-блокаторов в подобных ситуациях ошибочны, либо о высоком плацебо-эффекте при таких тревожных состояниях, что вполне вероятно. И в этом случае открытые исследования подтвердили целесообразность применения β-адреноблокаторов для лечения экзаменационной тревоги.

Клонидин одобрен FDA для лечения артериальной гипертензии. Как отмечалось ранее, клонидин широко изучался в качестве блокатора физиологических симптомов (например, ощущения сердцебиения, потливости) при отмене опиоидов. Препарат также исследовался при тревоге и паническом расстройстве и оказался эффективным при обоих состояниях. Однако у пациентов часто развивалась толерантность к противотревожному эффекту клонидина. Клонидин может оказаться эффективным в лечении ночных кошмаров и перевозбуждения, ассоциированных с ПТСР (Alao A. et al., 2012). Это может быть связано с его свойствами смешанного, частичного агониста пре- и постсинаптических рецепторов. Клонидин также применяется для тестирования различных аспектов катехоламиновой гипотезы аффективных и тревожных расстройств. Исследования клонидина в терапии синдрома отмены никотина дали противоречивые результаты (Franks P. et al., 1989; Glassman A. H. et al., 1988). Клонидин также используется для коррекции тахикардии и избыточной саливации при лечении клозапином (см. гл. 4 «Антипсихотики»).

Как уже говорилось в этой главе, празозин также эффективен при некоторых симптомах тревоги. Результаты открытых исследований дают основание предположить, что празозин может помочь при расстройстве сна (устранить ночные кошмары и интрасомническую бессонницу) у больных с ПТСР. Дозы празозина при лечении ПТСР обычно колеблются в пределах 1–16 мг/сут. (Kung S. et al., 2012), но имеются сообщения о назначении более высоких доз, которые были эффективны при ночных кошмарах, ассоциированных с ПТСР, и хорошо переносились больными (Koola M.M. et al., 2014). Особо следует отметить многоцентровое исследование, проведенное Управлением по делам ветеранов, в котором назначались дозы, достигающие 25 мг/сут.; по способности устранять ночные кошмары, снимать возбуждение и улучшать общее состояние больных они значимо превосходили плацебо (Raskind M.A. et al., 2013). Некоторые пациенты с ПТСР отмечали улучшение состояния при лечении празозином независимо от его влияния на сон. Однако у многих больных появление ортостатической гипотензии с повышением дозы празозина ограничивает возможности его применения.

Дозы и способы введения

Используя пропранолол в качестве модели β-блокаторов, можно сформулировать следующие рекомендации. Препарат следует назначать при периферических симптомах тревоги, а также при треморе, вызванном литием, или семейном треморе в дозе 10 мг 2 раза в день, затем постепенно повышать дозу приблизительно до 30–120 мг/сут. Хотя стандартные поддерживающие дозы пропранолола при артериальной гипертензии достигают 240 мг/сут., такое количество препарата редко требуется при тревоге или треморе. В целом применение β-блокаторов при тревожных расстройствах должно быть аналогично бензодиазепинам; через несколько недель лечения необходимо попробовать отменить терапию.

У многих пациентов вызванный карбонатом лития тремор успешно корректируется β-блокатором, однако возобновляется после отмены препарата, что заставляет принимать β-блокаторы длительное время. Мы не наблюдали тяжелых побочных эффектов β-блокаторов. У некоторых пациентов эти препараты могут вызывать сонливость и даже депрессию, о чем должен помнить каждый врач при лечении пациентов с большим аффективным расстройством (см. ниже, «Побочные эффекты»). Однако такой потенциальный эффект признается не всеми. Мы также применяли пропранолол при вызванном ТЦА треморе и не отмечали каких-либо изменений в аффективном состоянии у подавляющего большинства пациентов.

Если планируется назначение пропранолола или другого β-блокатора по необходимости (для уменьшения физиологических и, возможно, психологических эффектов страха публичного выступления или других определенных и предсказуемых социальных ситуаций), то необходимо заранее опробовать предполагаемую дозу препарата (обычно 10 или 20 мг пропранолола) 1 или 2 раза до применения его перед выступлением для определения

ее переносимости (Jefferson J.W., 1995). Клонидин назначают в начальной дозе 0,1 мг 2 раза в день, затем дозу следует повышать на 0,1 мг каждые 1–2 дня до 0,4–0,6 мг/сут. Поскольку в некоторых исследованиях показано формирование толерантности, следует по возможности ограничить длительность его применения.

Побочные эффекты

Побочные эффекты β-блокаторов: брадикардия, гипотензия, слабость, утомляемость, затуманенность восприятия, импотенция, желудочно-кишечные расстройства и бронхоспазм. В психиатрии необходимо соблюдать ряд предосторожностей. Следует помнить, что эти препараты противопоказаны при бронхиальной астме, поскольку могут вызвать бронхоспазм, а также при синдроме Рейно из-за риска спазма периферических сосудов. Пиндолол, который действует как агонист-антагонист β-адренорецепторов, в меньшей степени влияет на рецепторы, регулирующие бронхоконстрикцию, поэтому считается потенциально безопасным при бронхиальной астме. Тем не менее его выраженный агонизм может быть причиной некомфортной рецепторной стимуляции, в связи с чем мы считаем, что его не следует использовать для лечения тревожных расстройств. Что касается способности β-блокаторов вызывать депрессию, мы не наблюдали развития истинных депрессивных расстройств на фоне их применения. Скорее, у некоторых пациентов возможно ощущение изнеможения или сонливость. Тем не менее сообщалось о случаях вызванной пропранололом депрессии с эндогенными чертами, которые исчезали после отмены препарата. Одна из стратегий – перевод на менее липофильные β-блокаторы, которые в меньшей степени влияют на ЦНС (например, атенолол). Это может быть особенно полезным для мужчин, у которых развивается импотенция на фоне пропранолола. При отмене β-блокаторов рекомендуется медленно снижать дозу, чтобы избежать феноменов отмены, связанных с сердечной деятельностью или артериальным давлением.

Клонидин имеет смешанный профиль побочных эффектов. Основные из них: сухость во рту, седация или слабость, а также гипотензия. Пациенты с тревогой часто находят эти эффекты неприемлемыми. При артериальной гипертензии для устранения седации рекомендуется дробный прием препарата 2 раза в день (две трети дозы назначают на ночь). Отменять препарат следует постепенно, чтобы избежать вегетативных симптомов отмены или гипертонических кризов, которые возможны у пациентов с гипертензией при резкой отмене препаратов.

Основные побочные эффекты празозина: головокружение, головная боль, седация и повышенная утомляемость. Большинство больных хорошо переносят дозу 1–8 мг/сут., которую обычно назначают для нормализации сна и устранения тревоги при ПТСР. Однако имеются сообщения о получении лечебного эффекта и при назначении более высоких доз – 30 мг/сут. и более. Если терапия проводится с повышением дозы празозина, необходим мони-

торинг артериального давления, так как ортостатическая гипотензия может вызвать серьезные проблемы у некоторых больных.

Антигистаминные препараты

Антигистаминный препарат гидроксизин уже давно применяется для лечения тревоги и напряжения, связанных с психоневрологическими расстройствами или соматическими заболеваниями. Гидроксизин применяется при зуде, вызванном аллергическими состояниями, и для пред- и послеоперационной седации. В психиатрической практике антигистаминные препараты реже применяются при тревоге, что связано с менее выраженным анксиолитическим эффектом. Основные побочные эффекты гидроксизина – заторможенность и сухость во рту. Антигистаминные препараты не вызывают физической зависимости. При сочетании с алкоголем и наркотическими анальгетиками, другими средствами, угнетающими ЦНС, а также ТЦА они могут усиливать угнетение ЦНС. Другой антигистаминный препарат дифенгидрамин обычно применяется в общей медицине и психиатрии в качестве седативно-снотворного средства (см. гл. 7 «Снотворные»).

Буспирон

Появление буспирона, небензодиазепинового и в целом неседативного анксиолитика, вызвало значительное воодушевление среди психофармакологов более двух десятилетий назад. Это был первый значимый анксиолитик после бензодиазепинов. В ранних клинических испытаниях буспирон не обнаруживал существенной антипсихотической активности, однако со временем выяснилось, что он оказывает антиагрессивный эффект у приматов и анксиолитический – у человека. Химическая структура буспирона представлена на рисунке 6–2. Патент на буспирон истек в 2001 г. и в настоящее время препарат доступен в США в форме дженерика.

Буспирон не обладает высоким аффинитетом к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, однако может действовать на каналы ионов хлора, связанные с комплексом ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Буспирон обладает небольшим противосудорожным эффектом. Сначала его анксиолитическое действие связывали с дофаминергическими свойствами, хотя центральные дофаминергические эффекты препарата полностью не установлены. Позже возникло предположение, что анксиолитический эффект

O
N–$(CH_2)_4$–N N–
N
N
O

Рис. 6–2. Химическая структура буспирона.

буспирона обусловлен частичным агонизмом к 5-HT_{1A}-рецепторам. Подобное действие оказывают также гепирон и ипсапирон – сходные с бупропионом по химической структуре противотревожные препараты, которые не влияют на дофаминергическую систему.

Буспирон оказался интересным и одновременно разочаровывающим препаратом (Cole J. O., Yonkers K. A., 1995) со свойствами, которые могли бы сделать его препаратом выбора при ГТР и сходных тревожных расстройствах (например, социофобии, смешанных тревожно-депрессивных расстройствах и тревоге у пациентов со злоупотреблением психоактивными веществами в анамнезе). По результатам двойных слепых исследований, буспирон сопоставим по эффективности с диазепамом и превосходит плацебо в амбулаторной терапии тревоги. Согласно опубликованным данным этих исследований, буспирон даже не уступает диазепаму по скорости развития эффекта, несмотря на то что большинство врачей считает бензодиазепины наиболее быстродействующими препаратами. В одном небольшом анализе показано, что у пациентов, ранее принимавших бензодиазепины, эффект буспирона был слабее, чем у пациентов, которые никогда не получали бензодиазепины. Однако несмотря на то, что различия были статистически значимыми, половина пациентов, ранее принимавших бензодиазепины, также отмечали облегчение симптомов на фоне буспирона.

Большинство психиатров и многие врачи полагают, что буспирон действует слабее и медленнее, чем бензодиазепины, и многие считают, что он неэффективен у пациентов, которые ранее принимали бензодиазепины. Такие убеждения ошибочны. Буспирон не оказывает эффекты, свойственные бензодиазепинам, и не облегчает симптомов отмены бензодиазепинов. Если пациентам нравится седация после однократного приема бензодиазепина (большинство недовольны таким действием), они не испытают «освежающего отдыха» после приема буспирона. К сожалению, и буспирон, и бензодиазепины проявляют полный противотревожный эффект только через 2–4 нед. терапии. Психиатры не считают буспирон эффективным, поскольку редко лечат пациентов с тревогой, которые никогда не принимали бензодиазепины. Врачи первичной помощи узнают от психиатров о сложных схемах дозирования препаратов, которые действуют через несколько недель, поэтому буспирон редко применяется в достаточных дозах (до 30 мг/сут. и выше) в течение 4–6 нед., и его все больше считают неэффективным. В некоторых, но не во всех последних исследованиях показано, что буспирон более эффективен, чем плацебо, при депрессии, сочетании тревоги с алкоголизмом, а также социофобии в дозах 30–60 мг/сут., которые не переносятся в качестве начальных доз и требуют титрования. В связи с этим редко достигается уровень доз, обеспечивающий наилучший эффект буспирона.

Пациенты с тревожными расстройствами обычно не требуют многолетней поддерживающей терапии. При снижении дозы (особенно быстром) или резкой отмене бензодиазепинов состояние может ухудшиться. Пациенты с тревожными расстройствами отмечают, что симптомы отмены напоминают симптомы тревоги, которые вынудили их обратиться за помощью, это их огор-

чает и приводит к отказу от повторного приема диазепама или алпразолама. Если пациент принимал буспирон, симптомов отмены не развивается. Напротив, наблюдается тенденция к некоторому улучшению состояния в течение 2 нед. после отмены буспирона. Таким образом, буспирон обеспечивает значительно более гибкую терапию тревоги. Врач может легко снизить дозу или отменить буспирон полностью, что позволит точно определить, нужно пациенту продолжить прием препарата или нет, не вынуждая пациента страдать от физических симптомов отмены.

Буспирон следует назначать в стартовой дозе по 5 мг 2 раза в сутки, далее следует постепенно повышать дозу до 30–60 мг/сут. Буспирон не помогает пациентам, которые только что прекратили прием бензодиазепинов. Тем не менее если буспирон добавляют к бензодиазепинам на 2–6 нед., пациент может чувствовать себя «еще лучше», поскольку одновременно получает два противотревожных препарата с разным механизмом действия. Даже если усиления эффекта не происходит, бензодиазепин можно постепенно отменить, что часто не вызывает затруднений (Udelman H.D., Udelman D.L., 1990), стабилизировав состояние пациента с помощью буспирона.

Буспирон хорошо переносят пациенты пожилого возраста с соматическими заболеваниями, он не угнетает дыхание при заболеваниях легких, а также эффективен при органическом расстройстве влечений и тревоге у ВИЧ-инфицированных. Буспирон не вызывает побочных эффектов, связанных с когнитивными функциями и координацией. Одним словом, ожидалось, что этот препарат будет большим достижением в сравнении с бензодиазепинами. Однако его применение в психиатрии ограничивается дополнительным назначением к другим препаратам.

Побочные эффекты буспирона, к которым относятся головная боль, тошнота, головокружение и ощущение напряжения, обычно слабо выражены. В действительности препарат обладает более благоприятным профилем побочных эффектов, чем бензодиазепины. Он не нарушает двигательную координацию и мало взаимодействует с алкоголем. Также препарат не оказывает седативного эффекта. Согласно одной из ранних публикаций, буспирон может провоцировать экзацербацию психоза при шизоаффективном расстройстве (эффект, который отражает сложные дофаминергические свойства препарата). Однако при клиническом применении буспирона в США подобного не наблюдалось. С другой стороны, сообщается, что в высоких дозах буспирон ослабляет тяжелую позднюю дискинезию. Как отмечается в главе 11 («Фармакотерапия расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ»), буспирон также сокращает потребление алкоголя при амбулаторном лечении алкоголизма.

Относительные достоинства и побочные эффекты буспирона в сравнении с антидепрессантами при лечении ГТР основательно не изучались. J.R.Davidson и соавт. (1999) обнаружили, что венлафаксин XR несколько более эффективен в лечении ГТР, чем буспирон. Можно с уверенностью утверждать, что буспирон реже вызывает побочные действия, требующие прекращения терапии, чем венлафаксин или любой из антидепрессантов.

Новые анксиолитики

Несмотря на наличие в распоряжении врачей ряда эффективных анксиолитических препаратов, которые обеспечивают возможность выбора, количество их весьма ограничено. Бензодиазепины, хотя и характеризуются быстрым действием и эффективностью, ассоциированы с риском появления зависимости и когнитивных побочных эффектов. Антидепрессанты также, хотя и эффективны при длительном применении, характеризуются медленным действием и плохо переносятся частью больных, а антипсихотики из-за присущих им хорошо известных ограничений считаются препаратами третьей линии. Многие врачи рассматривают буспирон в лучшем случае как слабый анксиолитик.

Поиски более эффективных препаратов, оказывающих быстрое действие и имеющих благоприятный профиль безопасности, ведутся с 1960-х годов (Griebel G., Holmes A., 2013). Большинство новых препаратов при клинических испытаниях оказались неэффективными или токсичными. Например, препараты, имеющие мишенью субъединицы ГАМК$_А$-рецепторов, обладают анксиолитическим свойством, но, как оказалось, вызывают слишком выраженный седативный и амнестический эффект, делающий нецелесообразным продолжение исследований. Ряд нейропептидов, в том числе антагонисты CCK2 (рецептор холецистокинина типа 2), антагонисты CRF1 (рецептор кортиколиберина типа 1) и агенты нейрокинина-2, как анксиолитические вещества оказались либо недостаточно эффективными, либо токсичными.

Парциальные агонисты 5-HT$_{1A}$-рецепторов, такие как буспирон, наиболее изучены в клинических испытаниях, но недостаточно эффективны, чтобы применяться в клинике. Так, гепирон прошел фазу III клинических испытаний, но оказался недостаточно эффективным, чтобы быть допущенным на фармацевтический рынок США. Тандоспирон, другой парциальный агонист 5-HT$_{1A}$-рецепторов, в настоящее время выпускается только в Китае и Японии.

Особенно активно в качестве средства для лечения тревоги в настоящее время изучаются вещества, действующие на глутаматные рецепторы. Глутамат, основной возбуждающий нейромедиатор, давно уже исследуется в качестве потенциальной мишени для анксиолитических средств. Известно, что через метаботропные глутаматные рецепторы mGluR1, mGluR2, mGluR3 и mGluR5 опосредуется тревожное поведение, моделируемое в эксперименте на животных. Некоторые модуляторы рецепторов mGluR2 и mGluR3 в клинических испытаниях вызывали улучшение при ГТР, но при паническом расстройстве были неэффективны. Следует учесть важную особенность этих препаратов: в эксперименте на животных они снижали порог судорожной активности. D-циклосерин, который потенцирует передачу сигналов через глутаматные NMDA-рецепторы, проявил активность при вспомогательной терапии посттравматического стрессового расстройства и некоторых других психических заболеваний (Rodebaugh T.L., Lenze E.J., 2013). Испытания

родственного ему вещества битопертина на больных с ОКР и шизофренией дали обнадеживающие результаты (Hashimoto K. et al., 2013).

Пока не ясно, окажутся ли эффективными эти новые препараты при лечении тревожных расстройств. Тем не менее поиски анксиолитических препаратов с улучшенными свойствами продолжатся и в будущем.

Литература

Ahearn EP, Juergens T, Cordes T, et al: A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder. Int Clin Psychopharmacol 26(4):193–200, 2011 21597381

Alao A, Selvarajah J, Razi S: The use of clonidine in the treatment of nightmares among patients with co-morbid PTSD and traumatic brain injury. Int J Psychiatry Med 44(2):165–169, 2012 23413663

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013

Baer L, Greist JH: An interactive computer-administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. J Clin Psychiatry 58(12)(Suppl 12):23–28, 1997 9393393

Baer L, Rauch SL, Ballantine HT Jr, et al: Cingulotomy for intractable obsessivecompulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. Arch Gen Psychiatry 52(5):384–392, 1995 7726719

Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, I: efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 45(5):413–422, 1988 3282478

Ballenger JC, Pecknold J, Rickels K, Sellers EM: Medication discontinuation in panic disorder. J Clin Psychiatry 54(10)(suppl):15–21, discussion 22–24, 1993 8262887

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW: Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. JAMA 283(19):2529–2536, 2000 10815116

Baxter LR Jr, Thompson JM, Schwartz JM, et al: Trazodone treatment response in obsessive-compulsive disorder – correlated with shifts in glucose metabolism in the caudate nuclei. Psychopathology 20(Suppl 1):114–122, 1987 3501130

Benzodiazepine seizures: an update. Int Drug Ther Newsl 24:5–7, 1989

Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, et al: Psychological therapies for chronic posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults. Cochrane Database Syst Rev Dec 13;12:CD003388, 2013 24338345

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder (erratum: Mol Psychiatry 11:795, 2006). Mol Psychiatry 11(7):622–632, 2006 16585942

Bogan AM, Koran LM, Chuong HW, et al: Quetiapine augmentation in obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors: an open-label study. J Clin Psychiatry 66(1):73–79, 2005 15669891

Braestrup C, Squires RF: Brain specific benzodiazepine receptors. Br J Psychiatry 133:249–260, 1978 698493

Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, et al: Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 65(4):565–568, 2004 15119922

Chao I: Olanzapine augmentation in panic disorder: a case report. Pharmacopsychiatry 37(5):239–240, 2004 15470803

Cole JO, Yonkers KA: Non-benzodiazepine anxiolytics, in American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 231–244

Coupland NJ, Lillywhite A, Bell CE, et al: A pilot controlled study of the effects of flumazenil in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 41(9):988–990, 1997 9110106

Davidson JRT: Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: treatment options, long-term follow-up, and predictors of outcome. J Clin Psychiatry 61(5)(Suppl 5):52–56, discussion 57–59, 2000 10761679

Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT: Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 60(8):528–535, 1999 10485635

Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, et al: Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 24(2):118–125, 2004 15206657

de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, et al: Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. Am J Psychiatry 152(5):683–691, 1995 7726307

DeVeaugh-Geiss J, Landau P, Katz R: Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Psychopharmacol Bull 25(1):36–40, 1989 2672070

Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S: Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 16(3):557–574, 2013 22932229

Fink M: Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. J Neural Transm 108(6):637–644, 2001a 11478416

Fink M: Treating neuroleptic malignant syndrome as catatonia. J Clin Psychopharmacol 21(1):121–122, 2001b 11199941

Fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder. Med Lett Drugs Ther 37(942):13–14, 1995 7845314

Foa EB: Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 61(5)(Suppl 5):43–48, discussion 49–51, 2000 10761678

Frank JB, Kosten TR, Giller EL Jr, Dan E: A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 145(10):1289–1291, 1988 3048121

Franks P, Harp J, Bell B: Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. JAMA 262(21):3011–3013, 1989 2681856

Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, et al: Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, doubleblind, parallel group comparison. J Clin Psychiatry 55(7):301–305, 1994 8071291

Friedman MJ: Toward rational pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: an interim report. Am J Psychiatry 145(3):281–285, 1988 2894174

Friedman MJ: What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? J Clin Psychiatry 61(7)(Suppl 7):44–51, 2000 10795609

Fyer AJ, Liebowitz MR, Gorman JM, et al: Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. Am J Psychiatry 144(3):303–308, 1987 3826428

Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR: Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. J Clin Psychiatry 67(9):1327–1340, 2006 17017818

Gelpin E, Bonne O, Peri T, et al: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. J Clin Psychiatry 57(9):390–394, 1996 9746445

Gladsjo JA, Rapaport MH, McKinney R, et al: Absence of neuropsychologic deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. J Clin Psychopharmacol 21(2):131–138, 2001 11270908

Glassman AH, Stetner F, Walsh BT, et al: Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. JAMA 259(19):2863–2866, 1988 3367452

Glover H: A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Isr J Psychiatry Relat Sci 30(4):255–263, 1993 8163362

Glue P, Fang A, Gandelman K, Klee B: Pharmacokinetics of an extended release formulation of alprazolam (Xanax XR) in healthy normal adolescent and adult volunteers. Am J Ther 13(5):418–422, 2006 16988537

Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al: Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psychiatry 58(7):681–686, 2001 11448376

Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD: Clonidine in opiate withdrawal. Lancet 1(8070):929–930, 1978 76860

Goldberg HL: Buspirone hydrochloride: a unique new anxiolytic agent. Pharmacokinetics, clinical pharmacology, abuse potential and clinical efficacy. Pharmacotherapy 4(6):315–324, 1984 6151170

Gorman JM, Levy GF, Liebowitz MR, et al: Effect of acute beta-adrenergic blockade on lactate-induced panic. Arch Gen Psychiatry 40(10):1079–1082, 1983 6312917

Granville-Grossman KL, Turner P: The effect of propranolol on anxiety. Lancet 1(7441):788–790, 1966 4159809

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Drug therapy. Current status of benzodiazepines (first of two parts). N Engl J Med 309(6):354–358, 1983a 6135156

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Drug therapy. Current status of benzodiazepines (second of two parts). N Engl J Med 309(7):410–416, 1983b 6135990

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al: Alprazolam pharmacokinetics, metabolism, and plasma levels: clinical implications. J Clin Psychiatry 54(10)(suppl): 4–11, discussion 12–14, 1993 8262889

Griebel G, Holmes A: 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. Nat Rev Drug Discov 12(9):667–687, 2013 23989795

Hale WE, May FE, Moore MT, Stewart RB: Meprobamate use in the elderly: a report from the Dunedin program. J Am Geriatr Soc 36(11):1003–1005, 1988 2902115

Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A: Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 263(5):367–377, 2013 23455590

Heimberg RG: Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. J Clin Psychiatry 62(1)(Suppl 1):36–42, 2001 11206032

Hembree EA, Foa EB: Posttraumatic stress disorder: psychological factors and psychosocial interventions. J Clin Psychiatry 61(7)(Suppl 7):33–39, 2000 10795607

Henry M, Fishman JR, Youngner SJ: Propranolol and the prevention of post-traumatic stress disorder: is it wrong to erase the «sting» of bad memories? Am J Bioeth 7(9):12–20, 2007 17849331

Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW: The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 7(3):175–178, 1987 3597803

Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W; BOLDER Study Group: Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 67(3):355–362, 2006 16649820

Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW: Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with D-cycloserine. CNS Drug Rev 12(3-4):208–217, 2006 17227287

Insel TR (ed): New Findings in Obsessive-Compulsive Disorder. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1984

Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, et al: Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. Arch Gen Psychiatry 40(6):605–612, 1983 6342562

Isbell H, Altschul S, Kornetsky CH, et al: Chronic barbiturate intoxication; an experimental study. Arch Neurol Psychiatry 64(1):1–28, 1950 15426447

Jefferson JW: Social phobia: a pharmacologic treatment overview. J Clin Psychiatry 56(5)(Suppl 5):18–24, 1995 7782272

Kahn R, McNair D, Covi L, et al: Effects of psychotropic agents in high anxiety subjects. Psychopharmacol Bull 17:97–100, 1981

Kavirajan H: The amobarbital interview revisited: a review of the literature since 1966. Harv Rev Psychiatry 7(3):153–165, 1999 10483934

Keck PE Jr, Strawn JR, McElroy SL: Pharmacologic treatment considerations in cooccurring bipolar and anxiety disorders. J Clin Psychiatry 67(Suppl 1):8–15, 2006 16426111
Kerbage H, Richa S: Non-antidepressant long-term treatment in post-traumatic stress disorder (PTSD) (Epub ahead of print). Curr Clin Pharmacol (Feb):4, 2013 23438728
Klein DF: Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. Arch Gen Psychiatry 16(1):118–126, 1967 5333776
Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50(4):306–317, 1993 8466392
Koola MM, Varghese SP, Fawcett JA: High-dose prazosin for the treatment of posttraumatic stress disorder. Ther Adv Psychopharmacol 4(1):43–47, 2014 24490030
Koran LM, Aboujaoude E, Bullock KD, et al: Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 66(3):353–359, 2005 15766302
Kung S, Espinel Z, Lapid MI: Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. Mayo Clin Proc 87(9):890–900, 2012 22883741
Lader M: Summary and commentary, in Pharmacology of Benzodiazepines. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 53–60
Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Klein DF: Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 42(7):729–736, 1985 2861796
Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, et al: Phenelzine in social phobia. J Clin Psychopharmacol 6(2):93–98, 1986 3700704
Lucki I, Rickels K, Geller AM: Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. Psychopharmacology (Berl) 88(4):426–433, 1986 2871579
Lydiard RB, Falsetti SA: Treatment options for social phobia. Psychiatr Ann 17:409–423, 1994
Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, et al: Augmentation strategy with olanzapine inresistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. J Psychopharmacol 19(4):392–394, 2005 15982994
McDougle CJ: Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. J Clin Psychiatry 58(Suppl 12):11–17, 1997 9393391
McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al: A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. Arch Gen Psychiatry 53(11):1001–1008, 1996 8911223
McGhee LL, Maani CV, Garza TH, et al: The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. J Burn Care Res 30(1):92–97, 2009 19060728
Meltzer HY, Flemming R, Robertson A: The effect of buspirone on prolactin and growth hormone secretion in man. Arch Gen Psychiatry 40(10):1099–1102, 1983 6138009
Menza MA, Harris D: Benzodiazepines and catatonia: an overview. Biol Psychiatry 26(8):842–846, 1989 2574056
Miller LJ: Prazosin for the treatment of posttraumatic stress disorder sleep disturbances. Pharmacotherapy 28(5):656–666, 2008 18447662
Mindus P, Jenike MA: Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 15(4):921–938, 1992 1461805
Montgomery SA: Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. Expert Opin Pharmacother 7(15):2139–2154, 2006 17020438
Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. J Clin Psychiatry 67(5):771–782, 2006 16841627
Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO, et al: Enhanced signal transduction by adenylate cyclase in platelet membranes of patients showing antidepressant responses to alprazolam: preliminary data. J Psychiatr Res 19(1):65–75, 1985 2985777
Nemeroff CB: Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. J Clin Psychiatry 66(Suppl 8):13–21, 2005 16336032
Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF: A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. Biol Psychiatry 63(12):1118–1126, 2008 18313643
Noyes R Jr, Anderson DJ, Clancy J, et al: Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. Arch Gen Psychiatry 41(3):287–292, 1984 6367691

Noyes R Jr, DuPont RL Jr, Pecknold JC, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. II. Patient acceptance, side effects, and safety. Arch Gen Psychiatry 45(5):423–428, 1988 3358644

Nutt DJ: The psychobiology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 61(5) (Suppl 5):24–29, discussion 30–32, 2000 10761676

Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA: Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychother Psychosom 82(6):355–362, 2013 24061211

Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 19(4):341–348, 1999 10440462

Pearlstein T: Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 61(7)(Suppl 7):40–43, 2000 10795608

Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. Arch Gen Psychiatry 45(5):429–436, 1988 3282479

Petrides G, Fink M: Choosing a dosing strategy for electrical stimulation in ECT. J Clin Psychiatry 57(10):487–488, 1996 8909337

Petrides G, Fink M, Husain MM, et al: ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. J ECT 17(4):244–253, 2001 11731725

Pitman RK, Delahanty DL: Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. CNS Spectr 10(2):99–106, 2005 15685120

Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D: Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. Psychopharmacology (Berl) 175(4):451–456, 2004 15064916

Pollack MH, Tesar GE, Rosenbaum JF, Spier SA: Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia: a one-year follow-up. J Clin Psychopharmacol 6(5):302–304, 1986 3771814

Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al: Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. J Psychopharmacol 17(3):276–282, 2003 14513919

Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al: Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. Biol Psychiatry 59(3):211–215, 2006 16139813

Problems associated with alprazolam therapy. Int Drug Ther Newsl 23:29–31, 1988

Raskind MA, Peterson K, Williams T, et al: A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan. Am J Psychiatry 170(9):1003–1010, 2013 23846759

Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, et al: Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. Arch Gen Psychiatry 61(11):1136–1144, 2004 15520361

Riba J, Rodríguez-Fornells A, Strassman RJ, Barbanoj MJ: Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale. Drug Alcohol Depend 62(3):215–223, 2001 11295326

Rickels K: Alprazolam extended-release in panic disorder. Expert Opin Pharmacother 5(7):1599–1611, 2004 15212610

Rickels K, Schweizer E: Maintenance treatment studies in anxiety disorders: some methodological notes. Psychopharmacol Bull 31(1):115–123, 1995 7675975

Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. JAMA 250(6):767–771, 1983 6348314

Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al: Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. Arch Gen Psychiatry 45(5):444–450, 1988 2895993

Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L: Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. J Clin Psychopharmacol 19(6)(Suppl 2):12S–16S, 1999 10587279

Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG, et al: Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. Am J Psychiatry 146(4):536–537, 1989 2929759

Rodebaugh TL, Lenze EJ: Lessons learned from D-cycloserine: the promise and limits of drug facilitation of exposure therapy. J Clin Psychiatry 74(4):415–416, 2013 23656850
Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, et al: Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. Neuropsychopharmacology 38(12):2475–2483, 2013 23783065
Sathananthan GL, Sanghvi I, Phillips N, Gershon S: MJ 9022: correlation between neuroleptic potential and stereotypy. Curr Ther Res Clin Exp 18(5):701–705, 1975 1208
Schneier FR: Treatment of social phobia with antidepressants. J Clin Psychiatry 62(1)(Suppl 1):43–48, discussion 49, 2001 11206033
Schweizer E, Rickels K, Lucki I: Resistance to the anti-anxiety effect of buspirone in patients with a history of benzodiazepine use (letter). N Engl J Med 314(11):719–720, 1986 2869408
Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. Arch Gen Psychiatry 37(1):51–59, 1980 7352840
Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. Am J Psychiatry 155(10):1339–1345, 1998 9766764
Solomon SD, Gerrity ET, Muff AM: Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. An empirical review. JAMA 268(5):633–638, 1992 1629993
Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, et al: Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 54(8):749–758, 1997 9283511
Spiegel DA: Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. J Clin Psychopharmacol 19(6)(Suppl 2):17S–22S, 1999 10587280
Stewart SA: The effects of benzodiazepines on cognition. J Clin Psychiatry 66(Suppl 2):9–13, 2005 15762814
Strassman RJ: Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment. Perspectives and prospects. J Nerv Ment Dis 183(3):127–138, 1995 7891058
Sutherland SM, Davidson JRT: Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. Psychiatr Clin North Am 17(2):409–423, 1994 7937367
Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al: A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). N Engl J Med 321(8):497–501, 1989 2761586
Tesar GE, Rosenbaum JF: Successful use of clonazepam in patients with treatmentresistant panic disorder. J Nerv Ment Dis 174(8):477–482, 1986 3734770
Thompson CE, Taylor FB, McFall ME, et al: Nonnightmare distressed awakenings in veterans with posttraumatic stress disorder: response to prazosin. J Trauma Stress 21(4):417–420, 2008 18720392
Tyrer PJ, Lader MH: Response to propranolol and diazepam in somatic and psychic anxiety. BMJ 2(5909):14–16, 1974 4595181
Tyrer P, Shawcross C: Monoamine oxidase inhibitors in anxiety disorders. J Psychiatr Res 22(Suppl 1):87–98, 1988 3050061
Udelman HD, Udelman DL: Concurrent use of buspirone in anxious patients during withdrawal from alprazolam therapy. J Clin Psychiatry 51(9)(suppl):46–50, 1990 2211568
Uhlenhuth EH (ed): Benzodiazepine dependence and withdrawal: myths and management. J Clin Psychopharmacol 19(suppl 2):1S–29S, 1999 10587277
van der Kolk BA: The drug treatment of post-traumatic stress disorder. J Affect Disord 13(2):203–213, 1987 2960712
van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al: Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 55(12):517–522, 1994 7814344
Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, et al: A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. J Clin Psychopharmacol 24(1):49–55, 2004 14709947
Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC: Treatment of phobias, I: comparison of imipramine hydrochloride and placebo. Arch Gen Psychiatry 40(2):125–138, 1983 6337578
Zohar J, Juven-Wetzler A, Sonnino R, et al: New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder. Dialogues Clin Neurosci 13(3):301–309, 2011 22033784

7

Снотворные

Инсомния

Под инсомнией, или бессонницей, понимают расстройство сна, связанное с трудностями засыпания или поддержания сна, либо плохое качество сна. Инсомния бывает первичной или вторичной, связанной с такими психическими расстройствами, как депрессия, тревога, мания или токсикомания. Первичная инсомния по сравнению с вторичной наблюдается редко. По данным различных популяционных исследований, около трети взрослых сообщают о симптомах инсомнии. Примерно 10% населения США отмечают симптомы хронической инсомнии, которые сохраняются в течение многих лет. Однако тяжелая инсомния, вызывающая снижение активности в дневное время, отмечается у небольшой доли пациентов. В соответствии с заключением научной конференции, созванной Национальным институтом здравоохранения США, о проявлениях и лечении хронической инсомнии у взрослых (2005), возможно, 10% населения страдает клинически значимой инсомнией, если в критерии инсомнии включить также вызываемое бессонницей снижение дневной активности пациента. Наиболее высок риск клинически значимой инсомнии у женщин и пожилых людей, но, разумеется, преходящая инсомния может наблюдаться у каждого.

Длительный прием снотворных в медицинской литературе не рекомендуется, и лицам, страдающим расстройством сна, необходимо обратиться к врачу или в сомнологическую клинику, где могут уточнить тип инсомнии и нормализовать сон с помощью поведенческой терапии и иных немедикаментозных методов лечения. Однако имеется категория пациентов, которым длительный прием снотворных способен помочь, не вызывая появления зависимости. Конечно, возможны и такие состояния, как обструктивное апноэ сна, нарколепсия и синдром беспокойных ног, но и они поддаются лечению раз-

личными методами. Обструктивное апноэ сна опасно для жизни. Некоторые типы инсомнии поддаются лечению при устранении их причины (например, гипертиреоза, депрессии, мании). В материалах консенсусной конференции Национального института здравоохранения США много внимания уделено возможным побочным эффектам снотворных и отмечено, что их можно принимать лишь непродолжительное время или 1 раз в 3 дня. M.A.Grandner и A.I.Pack (2011) в редакционной статье JAMA отметили, что инсомния и депривация сна ассоциированы со значимым повышением смертности и способствуют возникновению обстоятельств, которые могут стать причиной смерти (например, дорожно-транспортных происшествий и сердечно-сосудистых расстройств). Так что при оценке риска, ассоциированного с употреблением снотворных, следует учесть также вполне реальный риск, который представляют для общества нарушения сна. Приблизительно 3% населения регулярно принимают безрецептурные снотворные, содержащие седативные антигистаминные препараты или седативные антигистаминные средства в комбинации со слабыми анальгетиками. В течение многих лет количество продаж обеих групп препаратов для улучшения сна неуклонно возрастает, однако причины этого пока не изучены.

В результате складывается парадоксальная ситуация: количество доступных снотворных препаратов для рецептурного назначения увеличивается, однако они непопулярны среди врачей в целом и особенно среди полисомнографистов и экспертов по проблемам сна. На первый взгляд создается впечатление, что большинство пациентов с хронической инсомнией ограничиваются приемом дифенгидрамина или продолжают страдать бессонницей и не знают о существовании более эффективных снотворных. Хотя эзопиклон, золпидем и рамелтеон в настоящее время одобрены для лечения хронической инсомнии, риск развития зависимости от этих препаратов ограничивает их применение даже при отсутствии лучшей альтернативы.

Появление рамелтеона в некоторой степени изменило взгляд на проблему снотворных. Рамелтеон (агонист мелатонина) не вызывает привыкания, в отличие от традиционных снотворных, и не оказывает седативного действия. С другой стороны, рамелтеон может уступать по эффективности бензодиазепинам и небензодиазепиновым снотворным при многих формах расстройств сна.

Пациенты, самостоятельно обращающиеся к психиатрам или специалистам по расстройствам сна по поводу инсомнии, нередко пребывают в отчаянии и жалуются на крайне выраженные нарушения сна или тотальную бессонницу, тогда как по данным полисомнографии в течение всей ночи или наблюдениям медицинских сестер или родственников они в действительности спят большую часть ночи. Попытки объективизировать бессонницу по интервалу времени, который требуется для засыпания, или фактической продолжительности сна часто не имеют смысла. Помимо этого, психиатры нередко наблюдают пациентов, которые действительно не спят всю ночь, особенно при выраженной депрессии и тревоге, когда сон нарушен настолько, что пациенты чувствуют себя обессиленными на следующий день и говорят, что они «не могут ничего делать», и это на самом деле так.

К врачам первичной помощи часто обращаются пациенты с нелеченой и недиагностированной инсомнией. Наличие двух излечимых расстройств сна можно выяснить при расспросе пациента и его(ее) супруга(и). Апноэ во сне может диагностироваться, когда супруг(а) замечает, что во время сна пациент внезапно перестает дышать, а затем всхрапывает и глубоко вздыхает; часто наблюдается храп. Пациент может жаловаться не на бессонницу ночью, а на сонливость днем. Синдром беспокойных ног субъективно воспринимается пациентом как ощущение дискомфорта в ногах, которое облегчается движениями конечностей, напоминающими акатизию. Неусидчивость усиливается во второй половине дня и может нарушать сон или беспокоить партнера, поскольку подергивания ночью могут чувствоваться как пинки. Если движения ног происходят в основном во сне и могут вызывать пробуждения, диагностируется периодическое расстройство движения ног.

Засыпание днем может быть симптомом нарколепсии, который можно успешно устранить «старыми» психостимуляторами и модафинилом (Провигил) или армодафинилом (Нувигил).

Тем не менее большинство пациентов, которые обращаются к психиатрам или в психиатрические клиники по поводу инсомнии, уже принимают препараты к моменту обращения. В этих случаях необходимо решить следующие клинические вопросы:

1. Не пропущено ли специфическое расстройство сна? Показано ли обращение в клинику сна?
2. Не вызваны ли нарушения назначенными пациенту или самостоятельно принимаемыми препаратами (СИОЗС, бронходилататорами, кофеином, кокаином) или соматическим расстройством (например, хронической болью, частым мочеиспусканием)?
3. Не вызвана ли инсомния недиагностированным или рекуррентным психическим расстройством?
4. Если пациент уже принимает снотворное и оно действует (или не действует), следует ли продолжить или прервать его прием и, если прием прерван, нужно ли назначить другой препарат?

Среди пациентов в психиатрической практике тяжелая инсомния часто входит в состав более сложного симптомокомплекса, который может включать суточный ритм активности, настроения и т.д. Вторичная инсомния, обусловленная депрессией и тревожными расстройствами, встречается значительно чаще, чем первичная, которая не связана с психическими заболеваниями. Пациенты с депрессией обычно просыпаются рано утром, и у них обнаруживаются суточные колебания состояния. Тем не менее у многих наблюдаются затруднение засыпания и прерывистость сна. Пациентов с выраженной инициальной инсомнией можно разделить на тех, которые засыпают, но спят чутко и с пробуждениями и тех, которые спят хорошо даже после нескольких часов инициальной инсомнии. Такие пациенты могут спать с 4:00 утра до полудня. Некоторые пациенты с крайне тяжелой депрессией жалуются на практически полную бессонницу и говорят, что они

всю ночь лежат в постели без сна, часто с неотвязными дисфорическими или грустными мыслями.

Другие психические состояния также сопровождаются расстройствами сна. Пациенты с тревожными расстройствами часто испытывают трудности при засыпании. Пациенты с манией или гипоманией могут не спать всю ночь, пребывая в эйфорической гиперактивности или дисфорическом возбуждении, так же как и при шизофренических или шизофреноформных психозах. В типичных случаях пациенты с манией не жалуются на бессонницу. Они могут говорить о том, что мало спят, но не страдают от этого. У пациентов с деменцией может усиливаться спутанность сознания и возбуждение вечером (вечерняя спутанность), а также возможно ночное возбуждение после длительного дневного сна. Усталость часто становится фактором развития вечерней спутанности. Пациенты, крайне огорченные каким-либо событием (например, тяжелой утратой, отвержением или физической травмой), могут страдать от инсомнии в рамках острой реакции на стресс. Пациенты с ПТСР часто боятся заснуть и поэтому страдают от инициальной инсомнии.

В случаях инсомнии при относительно острых психических расстройствах, упомянутых ранее, сомнений в методах лечения не возникает. При бессоннице в рамках депрессивного расстройства часто эффективны стандартные антидепрессанты. В действительности некоторые из наиболее седативных антидепрессантов (миртазапин, амитриптилин, доксепин, тразодон) могут быть эффективными снотворными даже в отсутствие депрессии (см. «Седативные антигистаминные и другие небензодиазепиновые психотропные препараты со снотворными свойствами» далее в этой главе). При депрессии с нарушениями сна целесообразно начинать лечение с седативных антидепрессантов (см. гл. 3 «Антидепрессанты»), однако антидепрессанты с более выраженным стимулирующим эффектом, например бупропион и флуоксетин, также, как правило, улучшают сон по мере исчезновения депрессивного синдрома. Опубликованы данные об эффективности протриптилина в коррекции апноэ во сне. В исследовании с участием более чем 100 пациентов с депрессией, которые принимали флуоксетин в McLean Hospital, нами установлено, что инсомния на фоне флуоксетина не связана со снижением клинического эффекта препарата, даже несмотря на то, что флуоксетин может вызывать бессонницу в качестве побочного эффекта и отрицательно сказаться на структуре сна. При маниакальном или шизофреническом возбуждении и в некоторых случаях тревожного возбуждения бессонницу устраняют антипсихотическими препаратами различных классов, однако кветиапин, один из АВП с седативным эффектом, возможно, более эффективен как снотворное в начале терапии, до того, как редуцируется основной синдром.

Таким образом, оптимальный подход заключается в незамедлительном лечении психического расстройства, которое лежит в основе инсомнии, соответствующими препаратами, но не в инициальном назначении бензодиазепинов или других снотворных с последующим лечением депрессии или психоза. Если пациент принимает препарат, который может усиливать

или провоцировать бессонницу, может быть полезным кратковременное применение снотворного или препарата, подобного тразодону или миртазапину.

В целом можно лечить пациентов в стационаре и амбулаторно без назначения снотворных. Но в действительности жизнь оказывается (или кажется) сложнее. Часто близкие родственники пациента, другие больные и медперсонал очень недовольны, если пациент не ложится в постель и не может заснуть, доставляя неудобства окружающим. Поэтому нередко снотворные назначают, чтобы уменьшить стресс и для пациента, и для его окружения. Такие назначения часто обоснованны, однако могут вызвать трудности. Во-первых, возможны парадоксальные реакции на снотворные – вместо сна возникает заторможенность, спутанность сознания и даже возбуждение. Во-вторых, снотворные длительного действия, например флуразепам, могут вызывать заторможенность на следующий день. В-третьих, поскольку пациент привыкает принимать снотворное (а врач привыкает назначать его), прием препарата может продолжаться в течение недель и даже месяцев после того, как минует инициальная фаза заболевания или стресса, связанного с госпитализацией. После полной отмены снотворного возможна инсомния отмены, для коррекции которой часто возобновляют прием снотворного. (*Инсомния отмены* – преходящее обострение нарушений сна, развивающееся вскоре после отмены снотворного.) В действительности при использовании короткодействующих снотворных, например триазолама (или алкоголя), инсомния отмены может развиться даже через 4 ч после приема препарата. Этот эффект может быть вызван избыточным применением вещества: некоторые пациенты принимают дополнительные дозы, чтобы повторно заснуть.

Сложная ситуация также возникает, если в больницу поступает (или обращается к новому психиатру) пациент, привыкший принимать 10 мг золпидема, 3 мг эсзопиклона или 30 мг темазепама на ночь (в течение нескольких месяцев или лет), который продолжает жаловаться на нарушения сна. Как и можно ожидать в таких случаях, при отмене снотворного сон значительно ухудшается. В подобных ситуациях очевидны две тактики: постепенная отмена или продолжение приема снотворного во время лечения основного психического заболевания. Проблематичность второго подхода, который проще в плане межличностных отношений, состоит в том, что снотворное, возможно, никогда не будет отменено. Более сложный вариант развития событий – на момент обращения за помощью пациент получает несколько психотропных препаратов различных классов, при этом все эти препараты нужно отменить или заменить. Обычно в таких ситуациях сначала сохраняют дозу снотворного и постепенно уменьшают дозы и отменяют другие препараты. Этот метод позволяет избежать сочетанных и смешанных эффектов отмены снотворных и потенциально сложных эффектов отмены антидепрессантов или антипсихотиков.

В настоящее время можно выделить только два широко признанных показания к применению снотворных при инсомнии: 1) короткие (3–7 дней) курсы терапии и 2) эпизодическое применение при тяжелых событиях жизни

или сильном смещении суточного ритма (например, смена часовых поясов или режима работы).

Хотя считается целесообразным избегать длительного назначения снотворных, применение бензодиазепинов в течение длительного времени может быть менее вредным, чем предполагается, или даже полезным. Считается, что нарушения сна не только способствуют возникновению различных проблем со здоровьем и повышают риск несчастных случаев, но и усугубляют течение депрессивных или маниакальных эпизодов. Согласно данным, полученным в лабораториях сна, снотворные значительно улучшают сон лишь в течение 1 нед., однако в плацебо-контролируемых исследованиях не обнаружено снижения эффективности снотворных при длительности терапии до 24 нед., а в слепых исследованиях эффективность этих препаратов сохранялась до 1 года. Таким образом, в исследованиях пока не определен максимальный период длительности терапии, за пределами которого снотворное «не работает». Многие убежденные сторонники снотворных уверяют, что эти средства всегда полезны и даже жизненно необходимы на протяжении многих лет. Возможно, начальная седация при пиковой концентрации в крови создает знакомое состояние сонливости, необходимое для засыпания. Также получены доказательства того, что после приема бензодиазепинов пациенты амнезируют эпизоды бодрствования. Когда пациент прекращает прием бензодиазепинов, сон может быть достаточно хорошим, однако ухудшается субъективная оценка сна. Безусловно, некоторые пациенты, которые принимают снотворные ежедневно в течение нескольких лет, продолжают жаловаться на плохой сон и усталость днем в течение месяцев после отмены снотворного.

Согласно данным современных слепых плацебо-контролируемых исследований длительностью до 6 мес., триазолам, золпидем, залеплон и эзопиклон сохраняют эффективность (т.е. улучшают сон по полисомнографическим критериям) в течение 4–5 нед. В исследованиях с использованием других, менее формальных критериев (оценка сна пациентом или наблюдателем) продемонстрирован эффект в течение года. Данных по более длительным курсам терапии снотворными не получено. Со времени более ранних редакций этого руководства эксперты по сну стали более лояльно относиться к потенциальным преимуществам длительного применения бензодиазепиновых снотворных (Buysse D.J., Dorsey C.M., 2002). Тем не менее в официальных инструкциях длительность применения таких снотворных по-прежнему ограничивается периодом, определенным в плацебо-контролируемых исследованиях. Пациенты иногда интерпретируют такие ограничения как риск тяжелой токсичности, если препарат будет применяться дольше, чем указано в справочнике *Physician's Desk Reference*. Такая интерпретация неточна. Избыточная седация, нарушение координации и ухудшение памяти чаще всего наблюдаются на ранних этапах лечения. Доказательства тяжелой поведенческой и другой токсичности (например, нарушение психомоторных функций в начале лечения, что приводит к автомобильным авариям и падениям у пожилых) смешанны и неоднозначны (Buysse D.J., Dorsey C.M., 2002).

Поведенческие методы

Пациентам как с первичной, так и с вторичной инсомнией полезно следовать рекомендациям по гигиене сна (см. ниже). Однако при вторичной инсомнии одной только гигиены сна может оказаться недостаточно для улучшения сна, поэтому важно сначала установить причину нарушения сна и устранить ее.

Рекомендации по гигиене сна

- Спать нужно только тогда, когда вас клонит ко сну.
- Если вы не можете заснуть в течение 20 мин, встаньте и займитесь чем-нибудь, пока вам не захочется спать.
- Не устраивайте коротких перерывов для сна.
- Просыпайтесь и укладывайтесь спать всегда в одно и то же время.
- Воздержитесь от выполнения физических упражнений по меньшей мере за 4 ч до отхода ко сну.
- Выработайте привычку для сна.
- Используйте для сна и интимной жизни только свою постель.
- Не употребляйте алкоголь, напитки, содержащие кофеин, и не курите, если до предполагаемого отхода ко сну остается менее 4 ч.
- Не переедайте, не употребляйте острую или пряную либо обильную пищу, если до отхода ко сну остается менее 4 ч.
- Позаботьтесь о том, чтобы в спальне было спокойно и удобно.
- Постарайтесь приспособить свои биологические часы к солнечному свету.

Когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ) – один из наиболее верифицированных в контексте эффективности подходов к длительному лечению первичной инсомнии (Edinger J.D., Means M.K., 2005). Наиболее клинически и научно признанные нефармакологические способы лечения инсомнии следующие:

1. *Терапия контролем стимулов* (гигиена сна). Пациента обучают тому, чтобы пребывание в постели ассоциировалось только со сном (или сексом); пациент встает с кровати, если не может быстро заснуть, чтобы постель и спальня не связывались в его сознании с мучительными бессонными ночами.
2. *Терапия ограничением сна.* Пациент постепенно уменьшает время пребывания в постели до тех пор, пока сон не будет занимать 80–90% всего времени, проведенного в постели.
3. *Постоянное положительное давление в дыхательных путях* (*CPAP*) (при апноэ во сне). Пациент носит маску, которая создает постоянное небольшое положительное давление в глотке и тем самым предотвращает удушье.
4. *Терапия ярким светом.* Пациенты, которые спят достаточно долго, но в неадекватное время дня или ночи, корректируют ритм сна и бодрствования воздействием яркого света.

Очевидно, что методы поведенческой терапии требуют активного участия пациента и его сотрудничества с врачом и наилучшим образом могут использоваться специалистами в области расстройств сна.

Фармакологические подходы

За последние 30 лет основные усилия в улучшении снотворных были направлены исключительно на вещества, которые связываются как минимум с некоторыми типами бензодиазепиновых рецепторов. Предполагается, что эти препараты будут лучше, чем, например, темазепам, а именно: будут быстрее действовать, реже вызывать утреннее «похмелье», не будут провоцировать злоупотребления или зависимости, не будут влиять на показатели полисомнографии и, возможно, будут увеличивать продолжительность только 3-й стадии сна и фазы парадоксального (REM) сна.

На сегодняшний день этот полусистематический подход способствовал разработке множества бензодиазепинов, один из которых (квазепам) селективно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами типа 1, а три других препарата (золпидем, залеплон и эзопиклон) действуют на бензодиазепиновые рецепторы, но по химической структуре не являются бензодиазепинами. До настоящего времени ни для одного из этих препаратов не показано значительного отличия в эффективности от бензодиазепиновых снотворных прошлого поколения, хотя золпидем, эзопиклон и залеплон, возможно, обладают определенными преимуществами перед триазоламом, включая снижение частоты бессонницы отмены и обструкции дыхательных путей из-за миорелаксации, а также более стойкий эффект в течение более длительного времени при ежедневном приеме.

Тем не менее на протяжении десятилетий по крайней мере психиатры лечат инсомнию препаратами, разработанными для других целей. Тразодон в дозе 50–200 мг на ночь чаще применяется при бессоннице, чем по основному одобренному FDA показанию, т.е. при депрессии. К сожалению, применение тразодона при бессоннице началось только после истечения срока его патента, поэтому систематических или масштабных исследований его влияния на сон и инсомнию не проводилось. Тем не менее в небольших исследованиях было показано, что тразодон как снотворное эффективен и хорошо переносится большинством пациентов с расстройством сна, вызывая лишь относительно небольшое количество побочных эффектов (Camargos E.F. et al., 2014; Tanimukai H. et al., 2013). Большинство врачей согласны с тем, что тразодон обладает снотворными свойствами. Проблемы, связанные с приемом этого препарата, включают заторможенность утром и (редко) приапизм. Толерантность к снотворному эффекту тразодона если и развивается, то лишь спустя месяцы или годы его приема. Препарат не провоцирует злоупотребления и не вызывает отчетливого синдрома отмены. Тразодон – сильный антагонист 5-HT_2-рецепторов, и этот его эффект сходен с эффектом других препаратов, таких как антидепрессант миртазапин и АВП оланзапин и кветиапин. Так, кветиапин в небольших дозах (25–100 мг/сут.)

уже довольно часто назначают в качестве снотворного больным с аффективными расстройствами и расстройством личности.

В настоящее время разрабатываются снотворные средства на основе антагонистов 5-HT_2-рецепторов нового поколения. Наиболее близок к завершению клинических испытаний эпливансерин. Эпливансерин, назначаемый в дозе 1 или 5 мг на ночь, уменьшает латентный период наступления сна и количество пробуждений в ночное время. Наиболее выраженным побочным эффектом препарата при назначении в указанных дозах является сухость во рту. Пока не ясно, имеет ли эпливансерин преимущества перед тразодоном, применяемым в малых дозах.

Среди ТЦА прошлого поколения амитриптилин, имипрамин, доксепин, тримипрамин и, возможно, нортриптилин обладают выраженными снотворными свойствами, однако мало исследовались в этом качестве. M.M.Katz и соавт. (1991) на основании данных NIMH об исследовании депрессии сообщают, что амитриптилин обеспечивает значительное улучшение показателей сна в первые 2 недели терапии, однако этот снотворный эффект не позволяет прогнозировать общую редукцию депрессивных симптомов. Тримипрамин, по-видимому, является единственным ТЦА, который улучшает сон, не оказывая влияния на латентность REM-сна или ночную эрекцию. Если бы в некоторых случаях тримипрамин не вызывал заторможенность утром, сухость во рту, запоры и повышение массы тела, он мог бы стать идеальным снотворным в дозах 25–100 мг на ночь. Небезопасно применять его и при повышенном суицидальном риске. Доксепин (Силенор) является наиболее изученным препаратом из числа ТЦА, используемых для лечения инсомнии, и единственным из них, который был одобрен FDA для применения по данному показанию. Эффективность доксепина, назначаемого в дозе 3–6 мг/сут., была доказана в нескольких крупных многоцентровых исследованиях, проведенных на взрослых пациентах (включая пожилых), страдающих инсомнией. У доксепина более, чем у других ТЦА, выражен антагонизм к H_1-рецепторам гистамина, и он оказывает сильное антимускариновое действие. Однако в 4-недельном исследовании, включающем 265 пожилых пациентов с хронической инсомнией, доксепин эффективно поддерживал сон, не вызывал расстройств памяти и не оказывал антихолинергических эффектов (Lankford A. et al., 2012). Предстоит еще выяснить, не вызывает ли длительный прием доксепина пожилыми пациентами осложнений, связанных с его антимускариновым свойством. Рекомендуемые дозы этого препарата достаточно низкие, что должно позволить избежать этих осложнений. Как и другие ТЦА, доксепин не несет в себе риск появления зависимости при длительном применении, а резкое прекращение приема препарата в дозе 6 мг/сут. не вызывало синдрома отмены.

Несмотря на то что габапентин был разработан для лечения судорожных состояний, он широко применяется в лечении боли, тревоги и инсомнии. По всей видимости, габапентин вполне безопасен в дозах 100–900 мг на ночь, а возможно, и в более высоких дозах. Он не подвергается метаболизму и представляется безопасным при передозировке, поскольку в кишечнике может

всасываться не более 900 мг препарата за один прием. Свойство вызывать привыкание у него выражено слабо, но описаны редкие случаи использования габапентина и прегабалина в качестве рекреационных наркотиков (Schifano F., 2014). В одном исследовании обнаружено, что у пациентов с алкоголизмом и расстройствами сна габапентин более эффективен в качестве снотворного, чем тразодон (Karam-Hage M. et al., 2003). И вновь следует подчеркнуть, что, несмотря на частое назначение габапентина психиатрами и неврологами при бессоннице, он не одобрен FDA по этому показанию.

По-видимому, все указанные выше небензодиазепиновые препараты (а также дифенгидрамин и, возможно, мелатонин и валериана) не провоцируют злоупотребления, относительно безопасны и эффективны в лечении инсомнии. Тем не менее врачи, которые назначают эти препараты, будут «спать спокойнее», если кто-то (возможно, NIMH или, в случае габапентина, компания-производитель препарата) проведет исследования, необходимые для подтверждениях их потенциальной безопасности и эффективности.

Бензодиазепиновые снотворные

Бензодиазепины все еще остаются наиболее часто назначаемыми в США седативно-снотворными препаратами. Несмотря на то что большинство бензодиазепинов обладает снотворным действием, на момент написания руководства только 5 из них получили одобрение FDA в качестве снотворных: флуразепам, темазепам, эстазолам, квазепам и триазолам. Кроме того, в качестве снотворных FDA одобрены 5 небензодиазепиновых препаратов: золпидем, залеплон, эзопиклон, доксепин и рамелтеон.

Принципы классификации снотворных сходны с изложенными в главе 6 («Противотревожные препараты») для бензодиазепиновых анксиолитиков: химическая структура, фармакокинетика, всасывание и распределение (табл. 7–1). Например, большинство бензодиазепиновых снотворных принадлежит к отдельным структурным подклассам: 2-кето- (флуразепам), 3-гидрокси- (темазепам) и триазолобензодиазепинов (триазолам и эстазолам) (рис. 7–1).

Метаболизм и период полужизни представителей этих подклассов соответствует их анксиолитическим аналогам. Флуразепам окисляется в печени и, как и диазепам, имеет относительно длительный период полужизни (40 ч). Также он образует длительно действующий (100 ч) метаболит – дезалкилфлуразепам, который также является метаболитом квазепама. Темазепам подвергается глюкуронированию в печени, имеет значительно более короткий период полужизни (8 ч) и не образует активных метаболитов. Триазолам и эстазолам окисляются, но не образуют активных метаболитов; триазолам имеет очень короткий период полужизни (3–6 ч) (см. табл. 7–1), тогда как эстазолам более похож на темазепам. Флуразепам и триазолам всасываются быстрее (пиковые концентрации в крови через 30 и 20 мин соответственно), чем темазепам, который может не всасываться в течение 45–60 мин. При медленном всасывании пациент не засыпает сразу после

2-кето-

Флуразепам

3-гидрокси-

Темазепам

Триазоло-

Триазолам

Эстазолам

Трифторэтил-

Квазепам

Рис. 7–1. Химическая структура бензодиазепиновых снотворных.

Таблица 7–1. Бензодиазепиновые снотворные

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Дозы, мг/сут.	Всасывание	Основные активные метаболиты	Приблизительный период полужизни, ч
Флуразепам[a]	Далман	Капсулы: 15; 30 мг	15–30	Промежуточное	Гидроксиэтилфлуразепам Дезалкилфлуразепам	1 100
Темазепам[a]	Ресторил	Капсулы: 7,5; 15; 22,5; 30 мг	15–30	Промежуточное	Нет	8
Квазепам	Дорал	Таблетки: 15 мг	7,5–15	Промежуточное	Оксоквазепам Дезалкилоксоквазепам	39 73
Триазолам[a]	Хальцион	Таблетки: 0,125; 0,25 мг	0,125–0,5	Промежуточное	–	3
Эстазолам[a]	ПроСом	Таблетки: 1; 2 мг	1–4	Промежуточное	–	16

[a] Доступен в форме дженерика.

приема препарата. Темазепам следует принимать приблизительно за 1 ч до сна, чтобы избежать дискомфорта при ожидании и преждевременного приема повторных доз.

Бензодиазепиновое снотворное квазепам выпущено в начале 1990-х годов. По химической структуре он не относится ни к одному из трех классов, о которых упоминалось в главе 6 («Противотревожные препараты»). Тем не менее квазепам сопоставим с флуразепамом по фармакокинетическим показателям и трансформируется в печени в дезалкилфлуразепам; период полужизни препарата и его метаболита составляет приблизительно 40 ч. Метаболизм и элиминация квазепама замедляются у пожилых больных. Согласно этим показателям, для квазепама более вероятна седация в дневное время, чем ранняя инсомния отмены. Единственным отличием квазепама является то, что он селективно связывается с бензодиазепиновыми рецепторами типа 1, тогда как флуразепам и другие более старые бензодиазепины одинаково связываются с рецепторами типа 1 и 2 в головном мозге. Однако клиническое значение такого модуса рецепторного связывания пока неизвестно. Активный метаболит квазепама связывается с рецепторами обоих типов. Квазепам – длительно действующее снотворное, похожее на флуразепам по клиническим эффектам. Препарат выпускается в таблетках по 7,5 и 15 мг.

Седативные бензодиазепины сравнительно быстро распределяются в организме. Быстрое достижение максимальной концентрации в крови обеспечивает быстрое засыпание после приема этих препаратов. Снижение концентрации с пикового уровня может быть причиной того, что пациент просыпается, даже если концентрация препарата в крови достаточно высока. Более того, снижение концентрации с пикового уровня и необходимость пиковой концентрации для засыпания также объясняет, почему пациентам, получающим терапию бензодиазепинами длительного действия, например флуразепамом, приходится принимать их ежедневно.

Некоторые исследователи и врачи утверждают, что вещества с кратковременным действием (например, темазепам или золпидем) имеют значительное преимущество перед длительно действующими препаратами, поскольку они полностью выводятся в течение ночи. Несмотря на то что по крайней мере в одном исследовании показана безопасность триазолама как снотворного при трансатлантических перелетах для предотвращения синдрома смены часовых поясов, снотворные с очень коротким периодом полужизни оказывают нежелательные эффекты (чаще всего наблюдаются инсомния отмены и антероградная амнезия). При использовании некоторых короткодействующих снотворных инсомния отмены наступает в течение первых двух ночей после их отмены и плохо переносится пациентами. В отличие от короткодействующих препаратов, инсомния отмены после прекращения приема бензодиазепинов более длительного действия может развиваться через 5–7 дней, что может быть ошибочно расценено как рецидив инсомнии, а не феномен отмены. Золпидем и залеплон вызывают инсомнию отмены с меньшей вероятностью. При инсомнии отмены врачу следует воздержаться от повторного назначения препарата. Вместо этого рекомендуется разъяснить

пациенту сложившуюся ситуацию и в течение нескольких дней использовать антигистаминные седативные препараты (например, 50 мг дифенгидрамина), седативные антидепрессанты (например, 50–100 мг тразодона) или габапентин (100 или 300 мг на ночь). Если эти средства окажутся неэффективными, альтернативная тактика заключается в повторном назначении бензодиазепина с последующим постепенным снижением его дозы.

Побочные эффекты седативно-снотворных бензодиазепинов сходны с таковыми для их анксиолитических аналогов. Это седация, атаксия, антероградная амнезия, невнятность речи и тошнота. Эти побочные эффекты не очень опасны, однако седация может представлять угрозу, если пациент пытается управлять автомобилем, тяжелой техникой и пр. Нет оснований полагать, что снотворные с длительным периодом полужизни вызывают клинически значимые когнитивные нарушения на следующий день, однако этот вопрос изучен недостаточно. При тщательном психологическом тестировании обычно выявляется нарушение когнитивных или психомоторных функций на следующее утро после приема бензодиазепинового снотворного для засыпания. Вопрос состоит в том, насколько клинически значимы эти нарушения. Подавляющее большинство пациентов, принимающих снотворные, не замечают изменения поведения на следующий день, если они не сопровождаются стойкой седацией. Тем не менее, как было указано ранее, опубликовано несколько клинических наблюдений выраженной антероградной амнезии («отключения») на фоне триазолама. В действительности некоторые здоровые люди, которые принимали триазолам для засыпания при трансатлантических перелетах, сообщали о том, что не помнили, как они прибыли в Европу или что делали на следующий день. В отдельных сообщениях пациентов, а также их друзей и коллег о случаях «отключения» после приема бензодиазепинов в амнезированном периоде пациенты успешно осуществляли свою обычную деятельность. Сходные реакции наблюдались на фоне других бензодиазепинов, а также золпидема и залеплона. К настоящему времени наибольшее число опубликованных FDA сообщений об антероградной амнезии касается триазолама, однако трудно определить, связано ли это со свойствами препарата или с большим вниманием средств массовой информации к триазоламу (Bunney W.E. et al., 1999).

Одну из возможных проблем, связанных с бензодиазепинами длительного действия, можно проиллюстрировать на примере пациента, который получал флуразепам каждую ночь на протяжении нескольких лет и был переведен на эквивалентную дозу темазепама. После замены развился выраженный синдром отмены бензодиазепинов. Короткодействующий препарат не мог заменить более длительно действующий в течение 24 ч между приемами.

Помимо фармакологически объяснимых различий при смене одного снотворного на другое, некоторые пациенты настойчиво утверждают, что, например, лоразепам действует очень хорошо, а темазепам в новой форме выпуска не оказывает никакого эффекта. Помимо этого, пациенты, которые принимали триазолам или флуразепам, часто отказываются от золпидема, эszопиклона и залеплона либо недовольны этими препаратами. Золпидем

и залеплон могут в достаточной степени субъективно отличаться от бензодиазепинов, чтобы вызвать у пациентов беспокойство о том, что препарат «не работает», даже с учетом того, что этот препарат эффективен как снотворное у пациентов с инсомнией, которые никогда не принимали бензодиазепины. Новейшие препараты значительно влияют на латентный период сна. Они могут обеспечить засыпание, но не в состоянии поддерживать сон в течение достаточно длительного времени. Золпидем, залеплон и эзопиклон значительно отличаются от бензодиазепинов тем, что в меньшей степени склонны вызывать бессонницу отмены, однако, вероятно, они не менее часто приводят к злоупотреблению, чем бензодиазепины прошлого поколения (Rush C., Griffiths R., 1996; Rush C. R. et al., 1999; Victorri-Vigneau C. et al., 2007).

По всей видимости, эти новейшие «не совсем бензодиазепиновые» снотворные в целом хорошо переносятся и молодыми, и пожилыми, хотя это требует подтверждения. Они, несомненно, более безопасны, чем хлоралгидрат или пентобарбитал, возможно, лучше, чем бензодиазепиновые снотворные, и, вероятно, более эффективны, чем антигистаминные безрецептурные препараты, подобные Бенадрилу.

Мелатонин (с недавнего времени широко рекламируемый снотворный гормон натурального происхождения) и валериана (старый растительный препарат) обсуждаются в конце этой главы.

Небензодиазепиновые снотворные

Такие препараты, как золпидем, залеплон и эзопиклон, отличаются по химической структуре от бензодиазепинов (рис. 7–2). Тем не менее эти препараты связываются с бензодиазепиновым сайтом α_1-субъединицы ГАМК$_A$-рецептора. Небензодиазепиновые снотворные не проявляют активности по отношению к бензодиазепиновым сайтам α_2- и α_3-субъединиц периферических ГАМК$_A$-рецепторов. Таким образом, небензодиазепиновые снотворные не обладают столь выраженными релаксирующим и противосудорожным эффектами, как бензодиазепины. В некоторых случаях благодаря специфическим снотворным эффектам эти препараты получают определенные преимущества. Например, миорелаксирующие свойства бензодиазепинов могут дополнительно ухудшить проходимость дыхательных путей при апноэ во сне. Небензодиазепиновые снотворные при назначении пациентам с обструктивным апноэ сна, по-видимому, более безопасны. Сходным образом, мы предпочитаем назначать пациентам, получающим ЭСТ, именно небензодиазепиновые снотворные на ночь накануне ЭСТ, поскольку они в меньшей степени, чем бензодиазепины, повышают порог судорожной готовности.

Считается, что небензодиазепиновые препараты в меньшей степени провоцируют зависимость, чем бензодиазепины. Однако пока не ясно, справедливо ли такое мнение. Высокие дозы небензодиазепиновых препаратов вызывают эйфорию (Gelenberg A., 2000), и в литературе публикуется все больше сообщений о появлении зависимости от этих препаратов и о случаях злоупотребления ими. При анализе научной литературы установлено, что к 2003 г.

Золпидем

Залеплон

Эсзопиклон

Рис. 7–2. Химическая структура небензодиазепиновых снотворных золпидема, залеплона и эсзопиклона.

было зафиксировано только 36 случаев зависимости от золпидема и 22 случая зависимости от зопиклона (родственен по структуре эсзопиклону) (Hajak G. et al., 2003). Судя по данным, приводимым в относительно недавно опубликованных обзорах, следует ожидать учащения случаев зависимости от этих препаратов и злоупотребления ими (Victorri-Vigneau C. et al., 2007). Более чем у половины пациентов, которые стали злоупотреблять золпидемом, в анамнезе была токсикомания. Но примерно у остальных 40% пациентов золпидем был назначен в качестве снотворного, и к нему постепенно развилась толерантность, ставшая причиной того, что пациенты были вынуждены постоянно повышать дозу для поддержания эффекта. В литературе описаны случаи, когда пациенты, страдающие бессонницей, довели дозу золпидема до 300 мг/сут. и более. И хотя эти случаи являются исключением, остается неясным, насколько у небензодиазепиновых снотворных меньше выражено свойство вызывать зависимость по сравнению с бензодиазепинами.

На момент подготовки руководства золпидем остается наиболее часто назначаемым снотворным в США. Возможно, бензодиазепины назначают чаще, однако они доступны в виде более дешевых дженериков. Несмотря на то что у здоровых людей все небензодиазепиновые препараты имеют короткий период полужизни (у залеплона приблизительно 1–2 ч, у золпидема

2–4 ч, у эзопиклона 4–5 ч), многие пациенты, которые принимают эти препараты, особенно золпидем и эзопиклон, спят на протяжении всей ночи. Форма золпидема замедленного высвобождения (Ambien CR) имеет такой же период полувыведения, как и форма немедленного высвобождения, но всасывается медленнее, что обеспечивает пациентам более длительный сон. Залеплон в некотором смысле более «слабый» препарат, так как многие пациенты жалуются, что после его приема хуже засыпают и чаще просыпаются ночью в сравнении с золпидемом. Тем не менее залеплон – единственное снотворное, которое можно принять в середине ночи без риска утренней заторможенности.

Довольно интенсивно исследовано применение эзопиклона у пациентов с инсомнией, связанной с депрессией. Проведено по меньшей мере 2 крупных мультицентровых исследования, показавших, что эзопиклон в дозе 1–3 мг/сут. помогает при инсомнии, ассоциированной с депрессией, и может в какой-то мере улучшить настроение (Fava M. et al., 2006; Joffe H. et al., 2010). Улучшение настроения у таких пациентов, по-видимому, обусловлено нормализацией сна. Наиболее частые побочные эффекты небензодиазепиновых препаратов – заторможенность и головокружение. Другие побочные эффекты бензодиазепинов, например атаксию, невнятность речи и амнестические симптомы, небензодиазепиновые снотворные вызывают реже. Тем не менее, хотя и редко, наблюдаются симптомы отмены, в том числе инсомния, мышечные судороги и даже судорожные припадки.

Небензодиазепиновые снотворные следует принимать натощак, чтобы быстрее развилось снотворное действие. Золпидем обычно назначается в дозе 5–10 мг на ночь. Некоторым пациентам требуется 20 мг, однако не доказано, что эта доза значительно эффективнее, чем 10 мг. Залеплон можно применять в дозе 10–20 мг на ночь. Если пациент просыпается в середине ночи, он может принять еще 10 мг препарата. Стартовая доза эзопиклона обычно составляет: 1–2 мг – чтобы облегчить засыпание и 3 мг – чтобы обеспечить непрерывный сон, если доза 2 мг неэффективна. Для пожилых рекомендуется доза 1–2 мг/сут. В отличие от большинства снотворных, эзопиклон изучался при длительной терапии инсомнии; показано, что его применение в течение 12 мес. не сопровождается формированием толерантности к препарату.

Агонисты мелатониновых рецепторов: рамелтеон и тасимелтеон

Несмотря на то что мелатонин отпускается без рецепта, в течение многих лет для лечения инсомнии и нарушений цикла сон–бодрствование добавки с мелатонином не производятся в должном качестве. Кроме того, эффективность большинства мелатониновых добавок остается лишь минимальной или умеренной. Рамелтеон (Розерем) – специфический агонист рецепторов мелатонина MT_1 и MT_2, который был одобрен в 2005 г. и стал первым рекомендованным FDA неучетным снотворным. В 2014 г. для лечения синдрома изменения 24-часовой продолжительности цикла сон–бодрствование у абсолютно слепых пациентов был одобрен второй агонист мелатониновых M_1- и M_2-рецепторов – тасимелтеон. Хотя тасимелтеон официально

не разрешен для применения при других формах инсомнии, по своему клиническому профилю он похож на рамелтеон. Оба препарата действуют на мелатониновые рецепторы в надперекрестном ядре, которое контролирует циклы сна и бодрствования. Поскольку рамелтеон и тасимелтеон не влияют на бензодиазепиновые рецепторы, они не провоцируют злоупотребления, не вызывают инсомнии отмены и двигательных расстройств, а также ухудшения таких расстройств, как хроническая обструктивная болезнь легких и обструктивное апноэ во сне. Кроме того, они, по-видимому, не вызывают спутанности сознания и ухудшения памяти у пожилых больных, как бензодиазепины или небензодиазепиновые препараты. С другой стороны, основное применение обоих препаратов – уменьшение латентности сна, т.е. времени, которое требуется для засыпания, и регуляция циклов сон–бодрствование; по способности поддерживать сон эти препараты уступают стандартным снотворным. Исследования показали, что оба препарата сокращают время засыпания, но оказывают менее выраженный эффект на поддержание сна (Erman M. et al., 2006; Rajaratman S.M. et al., 2009). Оба препарата могут быть эффективны при расстройствах, связанных с задержкой фазы цикла сон–бодрствование, например при синдроме пересечения часовых поясов, бессоннице у пожилых и инсомнии, связанной с другими нейропсихическими расстройствами (Hardeland R., 2009; McGechan A., Wellington K., 2005).

К основным побочным эффектам агонистов мелатониновых рецепторов относятся головная боль, сонливость, слабость и умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы. Обычно эти явления выражены слабо и могут редуцироваться через несколько недель терапии. Пища с высоким содержанием жира может ограничивать всасывание препарата, поэтому пациентов следует предупреждать о нежелательности приема этих препаратов после обильной пищи. Как рамелтеон, так и тасимелтеон метаболизируются при помощи изоферментов (CYP) 3A4 и 1A2 системы цитохрома P450; концентрация этих препаратов может существенно возрасти на фоне лечения флувоксамином или кетоконазолом и снизиться при приеме карбамазепина.

Было бы уместным задать следующий вопрос: каковы преимущества отпускаемых по рецепту агонистов мелатониновых рецепторов перед менее дорогостоящими пищевыми добавками с мелатонином? В первую очередь, безусловно, более тщательное производство рамелтеона и тасимелтеона в сравнении с безрецептурными пищевыми добавками (например, мелатонином), способы производства которых значительно более разнообразны. Можно предположить, что рамелтеон и тасимелтеон более эффективны, чем безрецептурный мелатонин, однако очных сравнений этих препаратов не проводилось. Тем не менее агонисты мелатониновых рецепторов занимают уникальное место в арсенале современных снотворных как препараты с хорошей переносимостью, не провоцирующие злоупотребления. Поэтому перед тем как начать лечение бензодиазепином и родственными ему препаратами, пациентов с лекарственным злоупотреблением в анамнезе, пожилым больным и при инициальной бессоннице следует попробовать полечить агонистами мелатониновых рецепторов. По нашему общему впечатлению,

агонисты мелатониновых рецепторов, возможно, не столь эффективны, как традиционные снотворные, однако более безопасны.

Рамелтеон и тасимелтеон лучше всего принимать каждый вечер в одно и то же время, примерно за 30 мин до отхода ко сну. При синдроме смены часового пояса эти препараты можно принимать за 30–60 мин до желательного времени наступления сна в течение первых дней пребывания в новом часовом поясе для адаптации к новому циркадному циклу. Рекомендуемая доза рамелтеона составляет 8–16 мг/сут., тасимелтеона – 20 мг/сут.

Седативные антигистаминные и другие небензодиазепиновые психотропные препараты со снотворными свойствами

Среди антигистаминных средств определенная эффективность при тревожных расстройствах подтверждена только для производных гидроксизина. Эти вещества также показаны для седации перед хирургическими вмешательствами или после анестезии. Производные гидроксизина выпускаются в капсулах и таблетках с дозировкой от 10 до 100 мг. Тем не менее, по нашему клиническому опыту, психиатрические больные недовольны этими препаратами. В тех редких случаях, когда мы их назначали, они были не очень эффективны. Число побочных эффектов ограничено, однако гидроксизин и другие антигистаминные препараты проявляют антихолинергические эффекты. При сочетании с другими антихолинергическими препаратами гидроксизин и сходные по структуре вещества, особенно в высоких дозах, могут вызывать выраженные побочные эффекты. Их основная ценность – сдерживающее действие при злоупотреблении седативно-снотворными препаратами или бензодиазепинами, поскольку производные гидроксизина не вызывают ни физической, ни психологической зависимости.

Дифенгидрамин (Бенадрил) – еще один антигистаминный препарат, который иногда применяется для седативного или, хотя и сомнительного, снотворного эффекта. Эти свойства дифенгидрамина не были подробно изучены, однако он оказывает седативное действие, которое многие пациенты считают достаточным. В надежном контролируемом исследовании показано, что дифенгидрамин оказывает некоторый эффект при инсомнии (Rickels K. et al., 1983). Снотворная доза составляет 50–100 мг. В настоящее время дифенгидрамин отпускается без рецепта в дозировке 25 мг. Препарат обладает антихолинергическим действием и также может применяться при острых дистониях, вызванных антипсихотиками (см. гл. 4 «Антипсихотики»). Прометазин (Фенерган) – фенотиазин без антипсихотических свойств, который выпускается как антигистаминный препарат с седативными свойствами. Он также иногда эффективен как мягкое седативное средство в дозах 25–100 мг, однако не входит в число основных психиатрических препаратов. Доксиламин, другое антигистаминное вещество, входит в состав большинства безрецептурных успокоительных или снотворных средств, например в Унисом.

Некоторые ТЦА обладают выраженными антигистаминными эффектами и эффективно действуют как снотворные (см. обсуждение доксепина ранее в этой главе). Это же относится и к тетрациклическому антидепрессанту тразодону. Амитриптилин и тримипрамин можно применять в дозе 25–75 мг на ночь, в то время как доксепин одобрен для применения в качестве снотворного в умеренных дозах (3–6 мг/сут.). В качестве снотворного лучше начинать с тразодона в дозе 25–50 мг на ночь, с последующим повышением дозы по 50 мг до 200 мг. Улучшение сна возможно при любой дозе в рамках указанного диапазона, но возможна нежелательная седация по утрам. У некоторых пациентов утренняя седация редуцируется через 3–5 дней приема стабильной дозы. В других случаях требуется снижение дозы до уровня, на котором препарат обеспечивает снотворный эффект без заторможенности в утренние часы. У взрослых пациентов зафиксированы случаи ортостатической гипотензии с потерей сознания после приема тразодона натощак, если они не ложились в постель в ближайшее время после приема препарата. Иногда у пожилых больных развивается ортостатическая гипотензия на следующий день после вечернего приема препарата. Проведено несколько исследований влияния тразодона на сон, а также применения препарата по другим нестандартным показаниям (возбуждение у пожилых, принимающих препарат в дозе 25 мг; ПТСР [Bajor L.A. et al., 2011]). Нам этот препарат запомнился как относительно безопасно сочетающийся со всеми психотропными средствами, в том числе с СИОЗС и ИМАО. В одном исследовании показано, что, в отличие от триазолама и золпидема, тразодон не вызывает эйфорического эффекта у пациентов со злоупотреблением психотропными веществами в анамнезе (Rush C.R. et al., 1999). Миртазапин, который является мощным антагонистом серотониновых 5-HT_2-рецепторов, также может быть эффективным снотворным в дозе 7,5–15 мг/сут.

Габапентин и прегабалин, возможно, так же безопасны и эффективны при инсомнии, как тразодон. Как показано в крупных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с постгерпетической или диабетической невропатией, эти препараты могут иметь дополнительное преимущество за счет обезболивающего и снотворного эффектов, поскольку могут купировать болевые расстройства, препятствующие сну. Рекомендуются дозы в диапазоне 300–1200 мг на ночь для габапентина и 150–600 для прегабалина. Аналоги ГАМК, например габапентин и прегабалин, в психиатрии более эффективны в лечении инсомнии и тревоги, чем в качестве нормотимиков, несмотря на то что иногда у пациентов с БАР состояние улучшается только на фоне габапентина (см. гл. 5 «Нормотимики») (Ketter T.A. et al., 1999). Опубликовано одно настораживающее клиническое наблюдение развития симптомов отмены (тревога, ажитация и дисфория), которые были выражены в большей степени после прекращения приема препарата, чем до начала терапии (Cora-Locatelli G. et al., 1998), однако никто из знакомых нам клиницистов не наблюдал подобного феномена. Габапентин также применялся в комбинации с различными другими психотропными средствами, преимущественно при БАР, без каких-либо нежелательных взаимодействий (Chouinard G.et al., 1998).

Трудно сформулировать четкие рекомендации по вопросу о том, в каких случаях следует применять бензодиазепины или сходные препараты, а в каких предпочтительнее использовать тразодон, миртазапин, габапентин или прегабалин. Безусловно, у пациентов с высоким риском злоупотребления психоактивными веществами с большей вероятностью разовьется зависимость от бензодиазепинов и подобных препаратов. Для улучшения сна у пациентов с выраженной тревогой или депрессией более эффективны такие препараты, как прегабалин или миртазапин. ТЦА более опасны при передозировке, чем другие потенциальные снотворные, поэтому в большинстве случаев следует избегать их назначения для лечения инсомнии.

Другие снотворные

В конце 1940-х и в 1950-х годах было разработано несколько снотворных препаратов в надежде на то, что они будут безопаснее и эффективнее барбитуратов. К сожалению, эта надежда не осуществилась. Оказалось, что новые препараты имеют столько же ограничений, как и барбитураты.

Хлоралгидрат

Глутетимид

Этинамат

Метиприлон

Этхлорвинол

Метаквалон

Рис. 7–3. Химическая структура снотворных, не относящихся к барбитуратам.

Ни один из этих препаратов в настоящее время не применяется, а хлоралгидрат (рис. 7–3) перестали выпускать в 2013 г. Хлоралгидрат был в определенной степени эффективным и достаточно безопасным снотворным при применении в дозах 500–1500 мг на ночь (табл. 7–2). Начальная доза 500 мг на ночь часто оказывалась недостаточной для седации и у большинства пациентов, особенно молодого возраста, повышалась до 1000 мг. Хлоралгидрат часто применяли в двойных слепых исследованиях других психиатрических препаратов как дополнительный препарат, поскольку он считался безопасным и «чистым». Такая репутация не совсем оправданна, особенно учитывая высокую частоту злоупотребления хлоралгидратом в Англии начала 1900-х годов. Также он имеет очень низкий порог безопасности: летальная доза примерно в 10 раз превышает терапевтическую (снотворную). Хлоралгидрат раздражает слизистую оболочку желудка. Его также применяли в сочетании с алкоголем в составе коктейля «Микки Финн», чтобы отключить сознание у жертв, которых насильственно отправляли матросами в плавание. Считается, что алкоголь и трихлорэтанол (метаболит и активная основа хлоралгидрата) взаимодействуют, усиливая действие друг друга. Трихлорэтанол замедляет метаболизм этанола, а этанол ускоряет превращение хлоралгидрата в трихлорэтанол (Rall T. W., 1993). Из-за недостаточной безопасности применения хлоралгидрата и наличия более совершенных альтернативных препаратов его не производят в настоящее время.

Барбитураты для лечения бессонницы применяются уже давно; в 1960-х годах они были вытеснены бензодиазепинами. Несмотря на свою эффективность они имеют значительно меньшую широту терапевтического действия, чем бензодиазепины и родственные им препараты, и связаны со значительно более высоким риском появления зависимости.

Поскольку барбитураты опасны в плане зависимости и смертельной передозировки с суицидальными целями, были разработаны другие снотворные,

Таблица 7–2. Другие ночные снотворные средства

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки	Дозы, мг/сут.[a]
Золпидем	Амбиен[b]	Таблетки: 5; 10 мг	5–10
	Амбиен-CR	Таблетки (с замедленным высвобождением): 6,25; 12,5 мг	
	Эдулар	Сублингвально: 5; 10 мг	
	Золпимист	Оральный спрей: 5 мг на 1 баллон (60 мл)	
Залеплон	Соната[b]	Капсулы: 5; 10 мг	5–10
Эсзопиклон	Лунеста[b]	Таблетки: 1; 2; 3 мг	1–3
Рамелтеон	Розерем	Таблетки: 8 мг	8

[a] Дозы для взрослых. Пациентам могут потребоваться более высокие дозы хлоралгидрата или этхлорвинола. Дозы для детей см. в последнем издании *Goodman & Gilman's*.

[b] В сочетании с мощными ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450 (например, флуоксетином) могут потребоваться меньшие дозы.

не относящиеся к барбитуратам, в том числе глутетимид, этинамат, метиприлон и этхлорвинол. К сожалению, ни один из них не оказался более безопасным и они в той же степени провоцируют физическую или психологическую зависимость в сравнении с препаратами, которые они должны были заменить. В 1880-х годах в клиническую практику был введен паральдегид, который в течение многих лет использовали в качестве снотворного. В настоящее время паральдегид применяют редко и только для купирования судорожного припадка. На сегодняшний день нет каких-либо оснований для предпочтения упомянутых препаратов более безопасным новым снотворным.

Двойные антагонисты орексиновых рецепторов

Орексин, часто называемый также гипокретином, является природным нейропептидом, который был обнаружен в гипоталамусе и играет важную роль в регуляции цикла сон–бодрствование, в механизме пробуждения и в регуляции аппетита. Орексиновые рецепторы (OxR1 и OxR2) были открыты в конце 1990-х годов; с мутацией орексинового рецептора связывают причину нарколепсии у собак. Хотя нейронов, секретирующих орексин, в гипоталамусе всего 10 000–20 000, они проецируются на многие области головного и спинного мозга. Поэтому, возможно, орексиновые пути влияют не только на сон, но и на настроение и аппетит. Снижение уровня орексина в головном мозге ассоциировано с депрессией, в то время как повышение его уровня наблюдается при хорошем настроении. Так, антагонист орексиновых рецепторов оказывал негативное влияние на настроение.

Некоторые двойные антагонисты орексиновых рецепторов в настоящее время изучаются для возможного применения в качестве снотворных. Первым препаратом этой группы, получившим клиническое применение, был суворексант: в 2014 г. он был одобрен для лечения инсомнии у взрослых, у которых было нарушено засыпание и поддержание сна. Суворексант, как показали результаты нескольких многоцентровых исследований, повышает эффективность сна и с первого же приема уменьшает латентный период (Herring W.J. et al., 2012; Michelson D. et al., 2014).

Суворексант в основном разрушается изоферментом CYP3A; взаимодействие с ингибиторами CYP3A, такими как флуконазол и флувоксамин, вызывает повышение его уровня в сыворотке крови и риск побочных эффектов. Аналогично, индукторы CYP3A, например рифампин, снижают уровень суворексанта в сыворотке крови.

При применении суворексанта отмечен ряд дозозависимых побочных эффектов. Наиболее значимым из них было затруднение вождения автомобиля, особенно выраженное на следующий день после приема препарата в высокой дозе. Несмотря на то что препарат был исследован в дозах до 100 мг/сут., применение суворексанта в таких дозах связано со значительными трудностями. Рекомендуемые дозы составляют 10–20 мг на ночь примерно за 30–60 мин до отхода ко сну и не позднее чем за 7 ч до планируемого времени пробуждения. Суворексант не следует принимать среди ночи, так как он является

препаратом, вызывающим остаточную дневную сонливость. Пациента следует предупредить, что препарат на следующий день после приема нарушает способность к вождению автомобиля. Серьезными дозозависимыми побочными эффектами являются суицидальные мысли и депрессивные симптомы. Эти эффекты предсказуемы для антагонистов орексиновых рецепторов. Из других побочных эффектов можно отметить головную боль, головокружение, расстройство памяти, необычные сновидения, лунатизм. Суворексант относится к IV категории по классификации, разработанной Администрацией по борьбе с наркотиками (DEA), и, подобно бензодиазепинам, принимаемым для нормализации сна, может вызвать зависимость. Резкое прекращение приема суворексанта может вызвать синдром отмены.

Место суворексанта и двойных агонистов орексиновых рецепторов среди других снотворных не совсем ясно. Обладая иным механизмом действия, они могут оказаться эффективными у пациентов, которым обычные снотворные не помогают. Однако, учитывая высокую стоимость и профиль побочных эффектов, антагонисты орексиновых рецепторов редко можно будет использовать в качестве снотворных первой линии. Кроме того, в некоторых случаях (например, больным с депрессивным расстройством, суицидальными мыслями, а также при нарколепсии) следует назначать его с осторожностью или вовсе воздержаться от его назначения. Каковы оптимальные показания для применения двойных антагонистов орексиновых рецепторов, покажет время.

Общие выводы

Если к врачу обращается пациент с недавно начавшейся инсомнией без очевидной первичной соматической или психической патологии либо специфических расстройств сна (например, синдром беспокойных ног или апноэ во сне), которые могут быть причиной бессонницы, то прежде чем назначать какие-либо снотворные, следует добиться соблюдения пациентом гигиены сна; однако если меры по гигиене сна не помогают, целесообразно назначить короткодействующие снотворные (золпидем, темазепам, лоразепам) в минимальных дозах 1 раз через каждые 2 дня на период до 4 нед., если в анамнезе нет признаков злоупотребления психотропными веществами.

Для кратковременного лечения инсомнии обычно подходит золпидем в дозе 5–10 мг на ночь, однако было бы трудно доказать, что это лучший из современных подобных бензодиазепинам препаратов. Залеплон, возможно, оказывает более кратковременный снотворный эффект, чем золпидем, и его воспринимают не так хорошо, как золпидем. Эсзопиклон может оказаться значительным дополнением, поскольку его отдаленный эффект столь же высок, как инициальный. Пациенты, которые слишком рано просыпаются после приема золпидема, могут с успехом применять темазепам как более длительно действующий седативный препарат. Безусловно, могут быть эффективны любые бензодиазепины, если подобрать правильную дозу, хотя флуразепам, квазепам и, возможно, клоназепам могут иметь достаточно

длительный период полужизни, чтобы вызвать седацию утром и, иногда, психомоторные нарушения.

При длительной бессоннице у пациентов, которые уже привыкли к снотворным класса бензодиазепинов, возможно развитие физической зависимости и может потребоваться медленное, но целенаправленное снижение дозы в течение месяцев, но не дней или недель. При переводе на небензодиазепиновые снотворные (например, тразодон) имеет смысл сначала добавить новый препарат и убедиться, что он улучшает сон в течение не менее 2 нед., прежде чем приступить к снижению дозы бензодиазепина.

Наряду с бензодиазепинами можно применять тразодон (50 мг на ночь), миртазапин (7,5–15 мг на ночь), доксепин (3–6 мг на ночь) или габапентин (100–600 мг на ночь) ежедневно без риска физической зависимости, однако, поскольку это не одобренное FDA показание для применения указанных препаратов (за исключением доксепина), в медицинскую карту необходимо внести соответствующее обоснование. Аналогично, некоторым пациентам с инсомнией, в том числе и пациентам с депрессией и тревогой, могут помочь АВП с седативным действием, например кветиапин в дозе 25–100 мг. Однако у многих пациентов риск побочных эффектов и осложнений, ассоциированный с такими препаратами, как доксепин или кветиапин, может перевесить ожидаемую пользу от их применения. Безрецептурный Бенадрил (дифенгидрамин) в форме капсул 25 мг может быть столь же эффективен. Частота приапизма на фоне тразодона достаточно высока, поэтому следует предупреждать пациентов мужского пола о необходимости обращения за экстренной помощью, если эрекция сохраняется более 4 ч (Thompson J. W. et al., 1990).

Все вышеназванные препараты, за исключением бензодиазепинов, можно использовать при злоупотреблении психоактивными веществами в анамнезе, однако такие пациенты иногда быстро и необдуманно повышают дозу любого препарата. Для импульсивных и нестабильных пациентов, возможно, наиболее безопасны габапентин и тразодон. С другой стороны, если пациент с алкоголизмом в длительной ремиссии обращается к врачу с отчетливой стойкой и тяжелой нелеченой инсомнией или если он же осторожно, безопасно и разумно применяет снотворное, подобное клоназепаму, в течение месяцев или лет, можно продолжить терапию этим препаратом или перевести пациента на подобное бензодиазепинам снотворное под тщательным наблюдением.

При длительной бессоннице, которую лечили снотворными, в отсутствие диагностируемых расстройств сна, при которых требуются другие препараты, целесообразно на фоне продолжающегося приема снотворных диагностировать и лечить сопутствующие психические расстройства Оси I. Если состояние пациента и сотрудничество пациента с врачом стабильны, можно рассмотреть альтернативу. Возможна замена на небензодиазепиновые снотворные, очень медленная отмена исходного снотворного, направление на программу по лечению инсомнии для более точной диагностики и, возможно, бихевиоральной или другой неседативной терапии, а также тщательная разработка обоснованного плана лечения, согласно которому пациент продол-

жает принимать стабильную дозу бензодиазепина в течение определенного периода, например 1 года, с веской на то причиной (например, до окончания развода, завершения большого этапа работы, до полного выздоровления от маниакального эпизода).

Другой крайний вариант – пациент с отчаянным, неистовым желанием спать всю ночь без пробуждений, который принимает одновременно несколько препаратов в высоких дозах (например, темазепам 90 мг плюс тразодон 200 мг плюс габапентин 600 мг каждую ночь) без выраженного эффекта. По нашему опыту, таких пациентов следует направлять на программу по лечению инсомнии. Направление пациента, страдающего инсомнией, к психологу для проведения КБТ представляется не менее эффективным, чем длительный прием снотворных, тем более что такая терапия не вызывает когнитивных симптомов, зависимости и других рисков, характерных для многих снотворных. Если программа оказывается неэффективной или недоступна, пациенту следует объяснить, что снотворные не решат проблему, что даже 90 мг темазепама не помогут или навредят ему, и рекомендовать постепенно, но твердо отменить принимаемые на ночь препараты на фоне психотерапии, а врачу следует предпринять диагностику других, лучше поддающихся лечению состояний.

Литература

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 280(21):1831–1836, 1998 9846777

Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN: The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder. Harv Rev Psychiatry 19(5):240–258, 2011 21916826

Bunney WE Jr, Azarnoff DL, Brown BW Jr, et al: Report of the Institute of Medicine Committee on the Efficacy and Safety of Halcion. Arch Gen Psychiatry 56(4):349–352, 1999 10197830

Buysse DJ, Dorsey CM: Current and experimental therapeutics of insomnia, in American College of Neuro-Psychopharmacology: A Fifth Generation of Progress. Edited by Davis JM, Charney D, Coyle J, et al. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1931–1943

Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al: Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study (Epub ahead of print). Am J Geriatr Psychiatry (Jan):4, 2014 24495406

Chouinard G, Beauclair L, Bélanger MC: Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders. Can J Psychiatry 43(3):305, 1998 9561320

Corá-Locatelli G, Greenberg BD, Martin JD, Murphy DL: Rebound psychiatric and physical symptoms after gabapentin discontinuation (letter). J Clin Psychiatry 59(3):131, 1998 9541157

Dement W, Seidel W, Carskadon M, et al: Changes in daytime sleepiness/alertness with nighttime benzodiazepines, in Pharmacology of Benzodiazepines. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 219–228

Earley CJ, Allen RP: Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. Sleep 19(10):801–810, 1996 9085489

Edinger JD, Means MK: Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. Clin Psychol Rev 25(5):539–558, 2005 15951083

Ehrenberg BL, Eisensehr I, Corbett KE, et al: Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. J Clin Psychopharmacol 20(5):574–578, 2000 11001243

Elie R, Rüther E, Farr I, et al; Zaleplon Clinical Study Group: Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. J Clin Psychiatry 60(8):536–544, 1999 10485636

Erman M, Seiden D, Zammit G, et al: An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. Sleep Med 7(1):17–24, 2006 16309958

Falco M: Methaqualone misuse: foreign experience and United States drug control policy. Int J Addict 11(4):597–610, 1976 992915

Fava M, McCall WV, Krystal A, et al: Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 59(11):1052–1060, 2006 16581036

Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. Lancet 346(8974):541–544, 1995 7658780

Gelenberg A (ed): Zaleplon: a new nonbenzodiazepine hypnotic. Biological Therapies in Psychiatry 23:5–6, 2000

Gillin JC, Byerley WF: Drug therapy: The diagnosis and management of insomnia. N Engl J Med 322(4):239–248, 1990 2242104

Gillin JC, Reynolds CF, Shipley JE: Sleep studies in selected adult neuropsychiatric disorders, in Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 352–360

Grandner MA, Pack AI: Sleep disorders, public health, and public safety (erratum: 307(4):363, 2012) JAMA 306(23):2616–2617, 2011, 22187285

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Drug therapy: current status of benzodiazepines. N Engl J Med 309(6):354–358, 1983a 6135156

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Drug therapy: current status of benzodiazepines. N Engl J Med 309(7):410–416, 1983b 6135990

Hajak G, Müller WE, Wittchen H-U, et al: Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction 98(10):1371–1378, 2003 14519173

Hardeland R: Tasimelteon, a melatonin receptor agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. Curr Opin Investig Drugs 10(7):691–701, 2009 19579175

Hauri PJ, Sateia MJ: Nonpharmacological treatment of sleep disorders, in Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 361–378

Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al: Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. Neurology 79(23):2265–2274, 2012 23197752

Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. N Engl J Med 322(13):869–873, 1990 2314421

Houghton PJ: The scientific basis for the reputed activity of Valerian. J Pharm Pharmacol 51(5):505–512, 1999 10411208

Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ: The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. Sleep 21(1):52–68, 1998 9485533

Joffe H, Petrillo L, Viguera A, et al: Eszopiclone improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. Am J Obstet Gynecol 202(2):171.e1–171.e11, 2010

Johnsa JD, Neville MW: Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. Ann Pharmacother 48(12):1636–1641, 2014

Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR: Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. Arch Gen Psychiatry 63(10):1149–1157, 2006 17015817

Kales A: Benzodiazepines in the treatment of insomnia, in Pharmacology of Benzodiazepines. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 199–217

Kales A: Quazepam: hypnotic efficacy and side effects. Pharmacotherapy 10(1):1–10, discussion 10–12, 1990 1969151

Karam-Hage M, Brower KJ: Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. Psychiatry Clin Neurosci 57(5):542–544, 2003 12950711

Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al: The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. Psychol Med 17(2):297–309, 1987 3299439

Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al: Identifying the specific clinical actions of amitriptyline: interrelationships of behaviour, affect and plasma levels in depression. Psychol Med 21(3):599–611, 1991 1946849

Ketter TA, Post RM, Theodore WH: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. Neurology 53(5)(Suppl 2):S53–S67, 1999 10496235

Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, et al: Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. Sleep 34(10):1433–1442, 2011 21966075

Lankford A, Rogowski R, Essink B, et al: Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a fourweek outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. Sleep Med 13(2):133–138, 2012 22197474

Lasagna L: Update to «Over-the-counter hypnotics and chronic insomnia in the elderly» (guest editorial, J Clin Psychopharmacol 1995;15:383-6). J Clin Psychopharmacol 16(2):191, 1996 8690837

McGechan A, Wellington K: Ramelteon. CNS Drugs 19(12):1057–1065 [discussion: 1066–1067], 2005

Melatonin. Med Lett Drugs Ther 37(962):111–112, 1995 7476672

Mendelson WB (ed): Current strategies in the treatment of insomnia. J Clin Psychiatry 53(12)(suppl):1–45, 1992 1531815

Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al: Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 13(5):461–471, 2014 24680372

National Center on Sleep Disorders Research: Insomnia: Assessment and -Management in Primary Care (NIH Publ No 98-4088). Washington, DC, National Center on Sleep Disorders Research, 1998

NIH State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults statement. J Clin Sleep Med 1(4):412–421, 2005 17564412

Nishino S, Okuro M: Armodafinil for excessive daytime sleepiness. Drugs Today (Barc) 44(6):395–414, 2008 18596995

Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al: Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. Lancet 373(9662):482–491, 2009 19054552

Rall TW: Hypnotics and sedatives, ethanol, in Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 8th Edition. Edited by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 345–382

Regestein QR: Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating chronic insomnia. Am J Med 83(5):909–916, 1987 2445202

Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al: A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J Pineal Res 18(1):1–11, 1995 7776173

Reynolds CF, Buysse DJ, Kupfer DJ: Disordered sleep: developmental and biopsychosocial perspectives on the diagnosis and treatment of persistent insomnia, in Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven, 1995, pp 1617–1629

Rickels K, Morris RJ, Newman H, et al: Diphenhydramine in insomnia. J Clin Psychiatry 23:235–242, 1983

Rickels K, Ginsberg J, Morris RJ, et al: Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double-blind study. Current Therapeutic Research 35:532–540, 1984

Roffwarg H, Erman M: Evaluation and diagnosis of the sleep disorders: implications for psychiatry and other clinical specialties, in Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 294–328

Roth T, Seiden D, Sainati S, et al: Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. Sleep Med 7(4):312–318, 2006 16709464

Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 280(21):1837–1842, 1998 9846778

Rush CR, Griffiths RR: Zolpidem, triazolam, and temazepam: behavioral and subjectrated effects in normal volunteers. J Clin Psychopharmacol 16(2):146–157, 1996 8690830

Rush CR, Baker RW, Wright K: Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. Psychopharmacology (Berl) 144(3):220–233, 1999 10435388

Scharf MB, Mayleben DW, Kaffeman M, et al: Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. J Clin Psychiatry 52(2):77–83, 1991 1993640

Schifano F: Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? CNS Drugs 28(6):491–496, 2014 24760436

Schneider-Helmert D: Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. Acta Psychiatr Scand 78(6):706–711, 1988 2906215

Seidel WF, Roth T, Roehrs T, et al: Treatment of a 12-hour shift of sleep schedule with benzodiazepines. Science 224(4654):1262–1264, 1984 6729454

Shamir E, Laudon M, Barak Y, et al: Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. J Clin Psychiatry 61(5):373–377, 2000 10847313

Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, et al: Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. Sleep 36(2):259–267, 2013 23372274

Tanimukai H, Murai T, Okazaki N, et al: An observational study of insomnia and nightmare treated with trazodone in patients with advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care 30(4):359–362, 2013 22777411

Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK: Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. J Clin Psychiatry 51(10):430–433, 1990 2211542

Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P: Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br J Clin Pharmacol 64(2):198–209, 2007 17324242

Wang MY, Wang SY, Tsai PS: Cognitive behavioural therapy for primary insomnia: a systematic review. J Adv Nurs 50(5):553–564, 2005 15882372

Wong AH, Smith M, Boon HS: Herbal remedies in psychiatric practice. Arch Gen Psychiatry 55(11):1033–1044, 1998 9819073

Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ: Melatonin: a sleep-promoting hormone. Sleep 20(10):899–907, 1997 9415953

Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al: Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. Lancet 373(9662):482–491, 2009 19054552

Rall TW: Hypnotics and sedatives; ethanol, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition. Edited by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 345–382

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

8

Психостимуляторы и другие быстродействующие препараты

Как и названия всех других групп препаратов в клинической психофармакологии, термин *психостимуляторы* относится к нескольким медикаментам с частично перекрывающимися эффектами, которые могут быть полезны при некоторых расстройствах, синдромах или симптомах (табл. 8–1). В данном случае, как и во всех остальных, отсутствует четкая корреляция между эффектом препарата и синдромом.

Концепция психостимуляторов возникла давно, с появлением кофеина и синтезированного в 1887 г. в Германии амфетамина. Однако амфетамин оказался препаратом без показаний, и о нем вспомнили только в 1930-х годах. Другой психостимулятор – эфедрин – был выделен из китайского растительного препарата в 1930-х годах. Эфедрин был известен своим свойством вызывать эйфорию, симпатическую активацию и ускорение реакции. Он применялся в основном при бронхиальной астме и никогда не тестировался на предмет эффективности при СДВГ, ожирении или, насколько нам известно, нарколепсии. На основе эфедрина K.K.Chen синтезировал его производное – амфетамин (Бензедрин), который в течение 10 лет разделили на два стереоизомера – D-амфетамин (Декседрин) и L-амфетамин. Правовращающий (D) изомер действует мощнее, и в настоящее время только он применяется в клинической практике. Препарат оказался эффективным для повышения концентрации внимания и/или купирования дезадаптивного поведения у детей, которые, по современным критериям, страдают СДВГ; он уменьшает сонливость (например, при нарколепсии) и вызванные утомлением изменения поведения. Он также снижает аппетит и широко применяется как средство против ожирения. В течение нескольких лет D-амфетамин был доступен как препарат против простуды в форме ингаляций для уменьше-

Таблица 8–1. Психостимуляторы: названия, формы выпуска и дозировки

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки
D-амфетамин	Декседрин	Капсулы: 5; 10; 15 мг
	Спансулы (с замедленным высвобождением действующего вещества)	Таблетки (с немедленным высвобождением действующего вещества): 2,5; 7,5; 15; 20; 30 мг
Амфетамин/декстроамфетамин[a,b]	Аддералл Аддералл XR	Таблетки: 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20; 30 мг Капсулы: 5; 10; 15; 20; 25; 30 мг
D-метамфетамин[a]	Дезоксин	Таблетки: 5 мг
Метилфенидат[a]	Риталин	Таблетки: 5; 10; 20 мг
	Метилин	Жевательные таблетки: 2,5; 5; 10 мг Раствор для приема внутрь: 5 мг/5 мл, 10 мг/5 мл (500 мл)
	Метилин ER	Таблетки: 10; 20 мг
	Риталин SR	Таблетки: 20 мг
	Риталин LA	Капсулы: 10; 20; 30; 40 мг
	Метадат ER	Таблетки: 20 мг
	Метадат CD	Капсулы: 10; 20; 30; 40; 50; 60 мг
	Концерта	Таблетки: 18; 27; 36; 54 мг
	Дейтрана	Трансдермальный пластырь: 10;15; 20; 30 мг/9 ч[c]
Дексметилфенидат[a,b]	Фокалин	Таблетки: 2,5; 5;10 мг
	Фокалин XR	Капсулы: 5; 10; 20; 25; 30; 35; 40 мг
Лиздексамфетамин	Виванс	Капсулы: 20; 30; 40; 50; 60; 70 мг
Модафинил[a]	Провигил	Таблетки: 100; 200 мг
Армодафинил	Нувигил	Таблетки: 50; 150; 250 мг
Гуанфацин (с замедленным высвобождением действующего вещества)	Интунив	Таблетки: 1; 2; 3; 4 мг

[a] Доступен как дженерик.
[b] Доступен как дженерик, за исключением формы с пролонгированным высвобождением.
[c] Скорость всасывания – 1,1; 1,6; 2,2 и 3,3 мг/ч для пластырей 10, 15, 20 и 30 мг соответственно. Скорость всасывания *in vivo* основана на периоде ношения 9 ч у детей 6–12 лет.

ния отека слизистой носа. Также его применяли при депрессии и связанной с ней астенией до тех пор, пока широкое злоупотребление его аналогом D-метамфетамином («спид») в форме инъекций в 1960-х годах не привело к занесению большинства психостимуляторов наряду с морфином и другими мощными опиатами в Список II DEA. Это решение было принято несмотря на то, что практически все запрещенные метамфетамины производились нелегально и не имели отношения к фармацевтическим компаниям, аптекам и врачам.

В результате юридического контроля применение психостимуляторов в медицине резко снизилось, и их назначение было санкционировано только при СДВГ, нарколепсии и ожирении. Метилфенидат (Риталин) был выпущен до изменения законодательства и получил значительно более широкое распространение, чем D-амфетамин, при лечении СДВГ. В последние несколько лет для лечения СДВГ снова начали использовать Аддералл, старый препарат, который оказался эффективным при ожирении, когда в начале 1960-х годов оценивали эффект всех старых препаратов (Horrigan J.P., Barnhill L.J., 2000). Аддералл содержит три различных соли D-амфетамина и одну соль L-амфетамина. До настоящего времени не публиковалось сравнительных исследований Аддералла с D-амфетамином и метилфенидатом при СДВГ, однако он, предположительно, так же активен, как совокупность содержащихся в нем солей D-амфетамина при всех состояниях, в которых применяют D-амфетамин. Аддералл выпускается в таблетках с различными дозировками (см. табл. 8–1). Его эффективность, возможно, несколько меньше, чем у той же дозы D-амфетамина, однако продолжительность действия может быть больше. Этот препарат занял более 33% рынка к 2001 г. (Rosack J., 2001). Форма пролонгированного высвобождения, Аддералл XR, действует в течение 10 ч и назначается в дозе10–30 мг/сут. утром.

D-метамфетамин до сих пор выпускается в форме с немедленным высвобождением по рецепту как препарат Дезоксин, производимый фармацевтической компанией *Recordati Rare Diseases*. Форма этого препарата с замедленным высвобождением, по мнению P.H.Wender, превосходит по длительности действия как современный Риталин SR (выпускается в дозе 20 мг), так и современный Декседрин Спансулы. Про последние два препарата известно, что основная часть дозы психостимулятора высвобождается в первые 1 или 2 часа, и не наблюдается длительного эффекта, которого стремились достичь производители. В настоящее время выпускаются более новые, улучшенные формы длительного действия метилфенидата и амфетамина. Одна из них, Концерта, представляет собой длительно действующий метилфенидат, который действует 12 ч, была выпущена в июле 2000 г. в дозировках 18; 27; 36 и 54 мг. По-видимому, его действие на самом деле длительное.

За последние 10 лет было выпущено несколько новых форм психостимуляторов. Данные надежных исследований этих препаратов, как сообщалось в *Psychiatric News*, были рассмотрены Dr. Lawrence Greenhill на заседании Американской академии детской и подростковой психиатрии (Rosack J., 2001). Метилфенидат производится в старой и хорошо известной форме с немедленным высвобождением, содержащей рацемический D, L-метилфенидат, эффективный при симптомах СДВГ, длящихся 3–4 ч, и в форме L-метилфенидата с замедленным высвобождением (Риталин SR), который выпускается уже многие годы и считается более «слабым», чем Риталин немедленного высвобождения, как по времени начала действия, так и, возможно, по продолжительности эффекта. Фирма Novartis, производитель Риталина и Риталина SR, разработала Риталин LA (длительного действия), который должен высвобождать первую половину дозы быстро, а вторую –

медленно. Тем не менее Novartis также получила чистый D-метилфенидат (Фокалин), который действует в 2 раза мощнее рацемического Риталина: 2,5 мг Фокалина эквивалентно 5 мг D, L-метилфенидата. D-изомер проявляет немного (но статистически значимо) больший эффект, чем двойная доза D, L-метилфенидата.

Увеличивает возможности и, вероятно, путаницу в этой области то, что компания Celltech Pharmaceuticals выпустила метилфенидат длительного действия (Метадат CD), который оказывает эффект в течение приблизительно 8 ч по сравнению с препаратом Концерта, который действует 12 ч. Оба препарата, по-видимому, превосходят Риталин SR и, возможно, Фокалин по продолжительности действия. Более того, другая компания разработала трансдермальный пластырь метилфенидата (Дейтрана), который был недавно выпущен в продажу.

Аддерал XR также высвобождает половину дозы смеси метаболитов амфетамина быстро, а другую – медленно, обе части выделяются из маленьких покрытых оболочкой шариков, подобных таковым в спансулах Декседрина. Эти шарики можно извлечь из капсулы, высыпать в яблочное пюре и проглотить (но *не* разжевывать).

Лиздексамфетамин (Виванс) дает возможность другого подхода – назначения препарата 1 раз в день. Лиздексамфетамин по существу представляет собой пролекарство, которое метаболизируется, превращаясь в декстроамфетамин. Он был изучен при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и доза 30–70 мг, принятая утром, оказывается достаточной для обеспечения эффекта в течение всего дня. Результаты фазы III клинических испытаний лиздексамфетамина, проведенных в 2014 г., показали отсутствие достоверной разницы в его эффекте по сравнению с плацебо при назначении в качестве вспомогательного препарата больным с большим депрессивным расстройством.

Все эти препараты длительного действия нельзя разламывать без потери длительности действия. Таблетки Концерта или их остатки иногда можно обнаружить в кале пациента.

Идея, лежащая в основе всех этих изобретений, состояла в том, чтобы избежать приема препарата в середине дня, который может смущать детей школьного возраста, усложнять работу школьным медицинским сестрам и становиться известным окружающим. Кроме того, некоторые дети и подростки с СДВГ нуждаются в эффекте таких препаратов, чтобы выполнить домашнее задание или заняться другими делами вечером. Эти различные формы позволяют врачу подобрать препарат, учитывая потребности и побочные эффекты у определенного пациента. Если появляется потеря аппетита за ужином и инсомния, пациенту, вероятно, не нужен препарат с 12-часовым действием, например Концерта.

Один из подходов – подобрать дозу D, L-метилфенидата для приема 2 или 3 раза в день, а затем сократить кратность приема, назначив препарат длительного действия.

Считается, что Аддерал действует при СДВГ в течение 5 ч, и у Аддерала XR этот показатель, возможно, достигает 10 ч.

Психостимуляторы различаются по механизмам действия. Метилфенидат, D-амфетамин и кокаин повышают выделение дофамина на постсинаптической мембране. D-амфетамин также действует на пресинаптические рецепторы, тогда как метилфенидат не обладает таким свойством.

Многие годы врачи применяли D-амфетамин, метилфенидат и несколько снижающих аппетит препаратов, например фентермин. Очевидно, некоторые пациенты хорошо отвечали на один препарат и не отвечали на другие без видимых причин. Применение психостимуляторов в психиатрической практике рассмотрено во многих источниках (Chiarello R.J., Cole J.O., 1987; Heal D.J. et al., 2013; Satel S., Nelson J.C., 1989). Также следует отметить, что в больничных аптеках психостимуляторы изготавливали в форме суппозиториев для ректального введения пациентам, которые не могли глотать таблетки.

В конце 1998 г. для лечения дневной сонливости, связанной с нарколепсией, был выпущен модафинил (Провигил). Этот препарат применялся несколько лет во Франции, и за этот период не было зафиксировано случаев злоупотребления. Сообщается, что в некоторых исследованиях провокации злоупотребления у человека этот препарат «ощущался» как психостимулятор, однако действие начиналось позже и было более продолжительным, чем у D-амфетамина. Кроме того, он не оказывает видимого эффекта на рецепторы к любым биогенным аминам в головном мозге. Модафинил с радиоактивной меткой концентрируется в гипоталамусе, что несвойственно типичным психостимуляторам. Таким образом, это еще один нетипичный психостимулятор. В нескольких исследованиях показано, что модафинил может быть эффективен в уменьшении сонливости и слабости, связанных с различными состояниями, например сменной работой и обструктивным апноэ во сне. Кроме того, в предварительных исследованиях также показано, что модафинил может быть эффективным при СДВГ. В работах нашей группы и других авторов показано, что в дозах 100–200 мг/сут. модафинил в сочетании с СИОЗС уменьшает слабость и сонливость при депрессии.

R-энантиомер модафинила армодафинил был одобрен в 2008 г. для применения по тем же показаниям, что и модафинил. У армодафинила несколько более длительный период полувыведения, и он незначительно отличается от модафинила по профилю побочных эффектов. В настоящее время изучается эффективность армодафинила при ряде других состояний (помимо расстройств сна), в том числе повышенной утомляемости, ассоциированной с онкологической патологией и депрессией у больных БАР.

В настоящее время дилемма состоит в том, что при СДВГ и нарколепсии (а также при депрессии, если наблюдается ответ) может потребоваться прием амфетаминов в качестве поддерживающей терапии в течение лет или, по крайней мере, месяцев, поэтому требование для препаратов из Списка II, в соответствии с которым каждое назначение должно ежемесячно обновляться, что становится дополнительной нагрузкой для врача и пациента.

Как можно видеть, в этой главе о психостимуляторах рассмотрены препараты, которые применяются по основным показаниям психостимуляторов прошлого поколения (при СДВГ, нарколепсии и ожирении), независимо

от того, оказывают ли они очевидный стимулирующий эффект у животных или человека. ИМАО также можно включить в этот список, однако это препараты с преимущественным применением при депрессии, поэтому они обсуждаются в главе 3 («Антидепрессанты»).

Злоупотребление амфетаминами

D-амфетамин и метилфенидат, в отличие от модафинила и армодафинила, спонтанно самостоятельно вводятся внутривенно лабораторными животными, и про них известно, что они вызывают лекарственную зависимость у людей.

В настоящее время психостимулятор, связанный с наиболее выраженным злоупотреблением, – метамфетамин. Этот препарат применялся внутривенно в крайне высоких дозах в период движения хиппи («дети цветов») в 1960-е годы, что вызвало у некоторых употреблявших метамфетамин тяжелую зависимость. Такие люди обычно принимали препарат в относительно высоких дозах периодами по несколько дней, а затем на 1 или 2 дня его отменяли, переживали абстиненцию, а затем снова начинали прием. Характер перорального злоупотребления был менее интенсивным и тяжелым (Grinspoon L., Hedblom P., 1975).

Злоупотребление метамфетамином в последние годы снова получает распространение. Исходная форма, известная под неформальным названием «спид», представляла собой гидрохлорид. Кристаллическим метамфетамином, известным как «лед» («ice»), широко злоупотребляли на Гавайях и в Калифорнии. В основном его курили, но также вводили и внутривенно, что преобладало в 1960-е годы. При курении препарат вызывает прилив удовольствия (немедленное приятное ощущение), сходный с таковым при употреблении кокаина, однако с большей продолжительностью эйфории. Это различие объясняется тем, что метамфетамин метаболизируется медленнее кокаина. У обезьян кокаин в большей степени провоцирует злоупотребление при внутривенном введении, чем метамфетамин. Обезьяны выполняют работу с большей готовностью и дольше, чтобы получить кокаин, и продолжают вводить его внутривенно много дней без перерыва до смерти. Амфетамины, напротив, меньше провоцируют стремление к повторному приему.

Получены веские доказательства того, что очень высокие дозы D-амфетамина, обычно выше 80 мг/сут. и иногда до 1000–2000 мг/сут., могут вызвать острый психоз, который по клинической картине напоминает параноидную шизофрению, хотя иногда представлен делирием и другими типичными признаками токсического наркотического психоза. Это состояние иногда считается моделью шизофрении или, по крайней мере, острого параноидного психоза. Кроме того, парентеральное введение метилфенидата применялось как тест для определения риска рецидива при шизофрении. Эти исследования противоречили требованиям этики и в большинстве своем были прекращены.

Несмотря на то что модафинил и армодафинил внесены в Список IV, в постмаркетинговых исследованиях с 1998 г. не было получено веских

доказательств возможности злоупотребления этим препаратом. Поскольку модафинил, в отличие от амфетамина, не влияет на дофаминергические системы, которые в такой же мере обеспечивают положительное подкрепление в коре больших полушарий, физиологические основы для злоупотребления или зависимости недостаточны. Резкое прекращение приема препарата не вызывает симптомов отмены. Тем не менее доклинические исследования на моделях, созданных на мышах, свидетельствуют о том, что повторное введение модафинила может сенсибилизировать прилежащее ядро и привести к появлению зависимости (Volkow N.D. et al., 2009; Wuo-Silva R. et al., 2011). В литературе имеются редкие сообщения о злоупотреблении модафинилом, особенно лицами, злоупотребляющими кокаином и метамфетамином, для лечения которых иногда применяется модафинил.

Применение психостимуляторов

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью

СДВГ – единственное расстройство, помимо нарколепсии и ожирения, при котором FDA рекомендует применение психостимуляторов. У детей синдром проявляется очень коротким периодом удержания внимания, избыточной активностью, раздражительностью, нарушением социальных связей, импульсивностью, внезапными вспышками гнева или агрессии к окружающим, плохой успеваемостью в школе и очевидной неспособностью извлекать уроки из указаний и ограничений. У родителей некоторых страдающих СДВГ детей наблюдались сходные симптомы в анамнезе. Иногда при СДВГ выявляются отчетливые признаки поражения ЦНС в родах или впоследствии, однако у большинства пациентов нет грубых неврологических знаков, а также диагностируемых нарушений или аномалий развития головного мозга.

У детей с СДВГ все 3 психостимулятора превосходят по эффективности плацебо. При их применении доли ответивших на лечение достигают 70–80%; приблизительно у 30% пациентов наблюдается отчетливое и значительное клиническое улучшение состояния, еще у 40% поведение меняется в некоторой степени, что может иметь определенное клиническое значение. Иногда на фоне приема этих препаратов дети становятся более активными. В первые недели лечения дети часто выглядят заторможенными и даже угнетенными, а эйфорический эффект наблюдается редко. Неясно, снижают ли препараты уровень активности. Возможно, они действуют за счет улучшения концентрации внимания и организации поведения. Иногда наблюдается некоторое замедление роста и потеря массы тела, однако это не представляет серьезных трудностей. (Подробнее о применении психостимуляторов у детей см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях».)

В исследованиях H.Huessey (1979) из Университета Вермонта, J.Ratey и соавт. (1994) и T.Spencer и соавт. (1995) в Бостоне, а также P.H.Wender и соавт. (1985) из Университета Юты выявлены взрослые с симптомами, напоминающими СДВГ у детей, состояние которых улучшалось на фоне тера-

пии психостимуляторами. Пациенты, отвечающие на эти препараты, часто, по словам родителей, были в прошлом гиперактивными детьми. Некоторые пациенты, которые с хорошим эффектом принимали психостимуляторы в детстве, сохраняют потребность и хороший клинический эффект этих препаратов во взрослом состоянии. Хотя многие дети с СДВГ «перерастают» основные проявления расстройства в определенный период взросления, однако часто сохраняются резидуальные симптомы, включая нарушения концентрации внимания или недостаточную переносимость нагрузок, которые могут редуцироваться или оставаться без изменений при дальнейшей терапии психостимуляторами. Этот вопрос подробно обсуждался в публикации N.D.Volkow и J.M.Swanson (2013).

Интересный и клинически полезный аспект терапии психостимуляторами при СДВГ у детей или взрослых состоит в том, что клинический эффект часто очевиден и достаточно велик в первые 1 или 2 дня после достижения адекватной дозы. Столь быстрое развитие эффекта отличает психостимуляторы от более привычной терапии антидепрессантами и антипсихотиками, когда часто требуются дни или недели для достижения удовлетворительного результата.

В клинической практике взрослые с расстройствами личности, кратковременным удержанием внимания, неусидчивостью, гиперактивностью, раздражительностью и другими сходными симптомами иногда злоупотребляют запрещенными препаратами. При лечении таких пациентов применение психостимуляторов представляет этическую проблему: очевидно, что любой психостимулятор вызовет злоупотребление, поэтому препараты этого класса нельзя использовать. Психостимуляторы можно применять у пациентов, злоупотреблявших психотропными веществами, при следующих условиях:

1. Психостимулятор явно применяется для улучшения поведения, но не для ощущения подъема (эйфории).
2. Возможно хорошее терапевтическое сотрудничество с пациентом.
3. Можно тщательно наблюдать за приемом препарата, возможно, в условиях стационара.
4. Другие методы не дали результата.
5. Расстройство значительно нарушает адаптацию пациента.

Некоторые дети и взрослые с СДВГ отвечают на бупропион, атомоксетин или гуанфацин, которые можно применять при риске злоупотребления психостимуляторами. При невозможности использования психостимуляторов их можно заменить клонидином. Имеющиеся данные говорят о том, что модафинил может быть эффективным при лечении СДВГ у детей и подростков.

Польза применения психостимуляторов при злоупотреблении психотропными веществами, в том числе кокаином, при СДВГ в анамнезе (Schubiner H. et al., 1995) подтверждена в открытых исследованиях. Также показано отсутствие пользы психостимуляторов при зависимости от кокаина раннем периоде его отмены у пациентов без СДВГ в анамнезе. Метилфенидат провоцирует возобновление приема кокаина у таких пациентов. В настоящее время прове-

дены отдельные исследования по применению различных антидепрессантов (дезипрамина, фенелзина, бупропиона, СИОЗС, селегилина и венлафаксина) при СДВГ у детей и взрослых. Для дезипрамина и бупропиона получены наиболее убедительные доказательства. В большинстве контролируемых исследований зафиксированы положительные результаты. Некоторые врачи полагают, что по крайней мере у детей эффективность дезипрамина со временем снижается. Терапию любым из психостимуляторов следует начинать с низких доз (например, 10 мг/сут. дезипрамина, 75 мг/сут. бупропиона в форме с постепенным высвобождением [SR]), так как у многих пациентов состояние может улучшиться на фоне малых доз препаратов, а при более высоких – возможны нежелательные побочные эффекты.

В последние годы вопрос о существовании СДВГ (или дефицита внимания без гиперактивности) у взрослых привлекает все больше внимания. В публикации J.Ratey и соавт. (1994) описаны пациенты с такими состояниями и их реакции на различные препараты. T.Spencer и соавт. (1995) сообщают о положительных результатах плацебо-контролируемых исследований метилфенидата при СДВГ у взрослых в Massachusetts General Hospital. В мультицентровом исследовании с федеральным финансированием было показано, что при СДВГ у детей психостимуляторы превосходят по эффективности психосоциальную терапию (Jensen P.S. et al., 2001). Кроме того, эффективное влияние психостимуляторов на расстройства поведения у детей было подтверждено в исследовании R.G.Klein и соавт. (1997).

Депрессия

В ранней литературе по применению амфетаминов в психиатрии было несколько сообщений о случаях улучшения состояния пациентов с развернутым синдромом эндогенной депрессии на фоне рацемата амфетамина. В нескольких двойных слепых контролируемых исследованиях, выполненных к началу 1970-х годов, показана некоторая клиническая эффективность психостимуляторов при амбулаторном лечении депрессии. Однако результаты некоторых исследований были лишь слабоположительными, тогда как в ряде других – отчетливо отрицательными (Satel S.L., Nelson J.C., 1989). Целесообразность применения психостимуляторов в качестве вспомогательных препаратов у больных депрессией подтверждается целым рядом неконтролируемых и небольших контролируемых исследований (Trivedi M.H. et al., 2013). Однако наиболее основательными были исследования психостимулятора лиздексамфетамина как вспомогательного препарата в лечении большого депрессивного расстройства. В этих двух рандомизированных контролируемых многоцентровых исследованиях, проведенных в 2014 г., в каждом из которых участвовали более 300 пациентов, лиздексамфетамин не отличался по эффективности от плацебо.

Учитывая отсутствие данных о монотерапии психостимуляторами, назначение ее для лечения большого депрессивного расстройства представляется нецелесообразным.

Тем не менее при хронической резистентной депрессии после безуспешного применения нескольких стандартных антидепрессантов психостимуляторы иногда эффективно редуцируют симптомы и нормализуют активность пациентов без побочных эффектов и признаков злоупотребления или неправильного применения этих препаратов. У некоторых из таких пациентов наблюдались отчетливые вегетативные симптомы, другие страдали атипичной депрессией с преобладанием слабости и астении, у третьих отмечена повышенная утомляемость и нарушение исполнительной функции. Поскольку становится все более очевидным, что антидепрессанты часто оказываются неэффективными в лечении когнитивных симптомов и повышенной утомляемости, роль психостимуляторов приходится пересматривать, назначая их специально для устранения этих симптомов.

Невозможно предсказать, какие пациенты с депрессией ответят на терапию психостимуляторами. K.Rickels и соавт. (1970) некоторое время назад предположили, что относительно интенсивное потребление кофе (4 чашки в день и более) является предиктором хорошего клинического ответа, по крайней мере, на пемолин магния. И напротив, пациенты с непереносимостью кофеина иногда не переносят психостимуляторы.

Тем не менее по данным неформального исследования 30 пациентов McLean Hospital, состояние которых улучшилось на фоне терапии психостимуляторами в течение более 2 лет, некоторые пациенты с депрессией, обнаружившие хороший эффект психостимуляторов, не любили или избегали употреблять кофеинсодержащие напитки. Только трое из пациентов в исследовании страдали СДВГ в детском возрасте, однако у многих выявлялись «расстройства мышления» (т.е. трудности в организации мыслей и недостаточная продуктивность на работе и в школе). Практически у всех пациентов отмечалась выраженная депрессия, в нескольких случаях в сочетании с нервной булимией. У всех, кроме трех, наблюдался стойкий положительный эффект психостимуляторов в периоде от 2 до 30 лет.

Три случая с неблагоприятным исходом можно обобщить следующим образом. Один пациент принимал психостимуляторы в высоких дозах в течение 20 лет, сначала с целью снижения массы тела, затем он значительно прибавил в весе, и в итоге потребовалось шунтирование желудка. Возможно, это отрицательно повлияло на его карьеру, и после несчастья в семье, которое вызвало большую депрессию, заставило его обратиться в McLean Hospital из другого штата. Второй пациент, квалифицированный специалист с симптомами СДВГ с детства, который хорошо учился без применения психостимуляторов, принимал метилфенидат в дозе 80–120 мг/сут. с парадоксальной реакцией – препарат вызывал слабость и снижение трудоспособности. У третьей пациентки после хорошего эффекта в течение 10 лет на фоне стресса, связанного с замужеством, развилась гипомания с параноидным бредом, перемежающаяся депрессией. Каждая попытка повторного применения психостимуляторов для лечения хронической депрессии приводила к развитию параноидного возбуждения и госпитализации.

Неблагоприятные исходы в этих трех случаях следует интерпретировать с учетом значительного облегчения симптомов и улучшения в выполнении социальных ролей у всех остальных пациентов выборки. Многие оставались под катамнестическим наблюдением длительностью до 15 лет и сохраняли стабильную ремиссию (Cole J.O. et al., 1993).

Психостимуляторы также используются в экстренной помощи пациентам с нарушениями активности при депрессии, у которых прогнозируется резкое ухудшение жизненной ситуации, если работоспособность не восстановится в течение нескольких дней. В таких ситуациях следует назначить пробный курс лечения модафинилом, метилфенидатом, D-амфетамином или Аддераллом в попытке помочь пациенту миновать кризис, если нетрудоспособность грозит увольнением с работы или отчислением из учебного заведения. В подобных случаях более слабые препараты с частичным стимулирующим действием, например бупропион, вероятнее всего, подействуют не так быстро, как это требуется. Модафинил или армодафинил имеют благоприятный профиль побочных эффектов и, по-видимому, будут эффективны у многих пациентов. Однако эти препараты на момент написания данного руководства все еще не одобрены для применения при психических заболеваниях, поэтому страховые компании не берутся компенсировать стоимость лечения ими. В настоящее время D-амфетамин и его дженерики обходятся дешевле и, вероятно, несколько более эффективны, чем метилфенидат. Можно сначала назначить D-амфетамин по 5 мг утром, затем повышать дозу на 5 мг каждое утро до положительного эффекта или ощущения неприятного возбуждения. В этот период необходимо ежедневно оценивать состояние пациента. Если утренняя доза эффективна, следует добавить вторую такую же дозу через 4–6 ч после первой. Если D-амфетамин вызывает неприятные ощущения, следует его отменить и назначить метилфенидат в дозе 10 мг (5 мг для пожилых или страдающих гипертензией). Также можно использовать Аддералл (смесь солей амфетамина) в начальной дозе 10 мг. Можно также применять D-амфетамин в дозах до 20–30 мг/сут. или в 2 раза больше в зависимости от эффекта.

Основная проблема, связанная с рекомендациями по применению психостимуляторов у отдельных пациентов, состоит в вероятности того, что пациент будет принимать неэффективную дозу (например, начальная доза 5–10 мг 1 или 2 раза в сутки) в течение 2 нед., а затем прекратит прием из-за отсутствия желаемого результата. Применение психостимуляторов у взрослых пациентов в психиатрии требует тщательного, практически ежедневного наблюдения, по крайней мере по телефону, чтобы лечащий психиатр мог определить, оказывает ли препарат какой-либо эффект. При отсутствии эффекта, положительного или отрицательного, дозу следует постоянно повышать до изменения состояния – до 40 мг/сут. D-амфетамина и 80 мг/сут. метилфенидата. Эту схему дозирования применяют редко, возможно из-за опасения злоупотребления (которое редко наблюдаются у пациентов в психиатрии) или из-за того, что психиатры привыкли, что препараты действуют через 7–30 дней, и не меняют назначений при использовании малоизвестных, но быстродействующих средств, например D-амфетамина.

У некоторых пациентов сначала наблюдается хороший эффект психостимуляторов, а затем быстро развивается привыкание и все эффекты утрачиваются, тогда как у других эффект сохраняется на одной и той же низкой дозе психостимулятора в течение месяцев и даже лет. Тем не менее некоторые пациенты испытывают тревогу, взбудораженность и неприятное возбуждение на фоне некоторых или даже всех психостимуляторов. Отмена препарата может быть резкой или постепенной. Иногда наблюдаются депрессии отмены (см. гл. 11 «Фармакотерапия расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ»). Пациентам с выраженными аффективными расстройствами в анамнезе может потребоваться госпитализация.

D-амфетамин выпускается в форме спансул (замедленного высвобождения) по 5, 10 и 15 мг. Метамфетамин (Дексозин) выпускается в форме таблеток по 5 мг. Аддерал выпускается в форме таблеток по 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20 и 30 мг, и по эффективности дозы приблизительно эквивалентны дозам декстроамфетамина.

Метилфенидат выпускается в форме замедленного высвобождения (SR) по 20 мг. Недавно были выпущены или еще находятся на стадии разработки (см. обсуждение ранее в этой главе) несколько психостимуляторов в улучшенных и действительно длительно действующих формах. Один из них, Концерта, доступен в таблетках SR по 18, 27, 36 и 54 мг с длительностью действия 12 ч. Несколько лет назад возрастающее применение метилфенидата вызывало опасения в широких кругах, и активно обсуждался вопрос о, возможно, избыточном его использовании.

Некоторые пациенты с депрессией предпочитают обычные таблетки D-амфетамина или метилфенидата и могут принимать всю дневную дозу за один прием утром, даже если она достигает 30–60 мг/сут. Эти пациенты не испытывают эйфории или подъема, тогда как симптомы депрессии уменьшаются не менее чем на 24 ч. Другие используют таблетки немедленного высвобождения несколько раз в день, принимая следующую таблетку, когда заканчивается эффект предыдущей. Некоторым пациентам не нравится этот эффект «включения-отключения» («on-off»), и они предпочитают формы SR.

После десятилетий, когда D-амфетамин и метилфенидат были доступны только в формах короткого действия, появилось несколько форм метилфенидата с различной длительностью действия и с замедленным высвобождением. Некоторые препараты были разработаны, чтобы избежать необходимости для детей с СДВГ принимать вторую дозу психостимулятора в середине дня, что требует участия школьного медперсонала и делает очевидным наличие «проблемы» у ребенка для учителей и одноклассников. Последний из вариантов, пластырь, исключает пероральное введение и использует трансдермальный метод. Рано говорить о том, лучше или хуже новые формы, чем старые. Мы полагаем, что вначале следует использовать обычные таблетки немедленного высвобождения, а затем дозу и форму введения можно скорректировать, чтобы улучшить ответ на препарат (например, способность учиться после школы) или избежать побочных эффектов (например, анорексии или инициальной инсомнии).

Синдром приобретенного иммунодефицита

Пациенты со СПИДом часто страдают от сочетания депрессии, слабости и трудностей в начале движений, возможно, как формы акинезии (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). У этих пациентов могут развиваться осложнения со стороны ЦНС, в том числе атрофия базальных ганглиев. Стандартные ТЦА могут плохо или хорошо переноситься, однако их применение связано с риском ухудшения памяти и делирия. Для лечения таких пациентов часто высокоэффективен метилфенидат, однако данных исследований по этому вопросу недостаточно. Терапию метилфенидатом можно начинать с низких доз (например, 5 мг 2 раза в день) с последующим их увеличением до облегчения симптомов без побочных эффектов. По мере прогрессирования заболевания может потребоваться повышение дозы препарата. По впечатлению экспертов из Бостона, действие метилфенидата при связанных со СПИДом депрессиях, инертности и спутанности сознания напоминает действие L-дофы при паркинсонизме, т.е. он играет роль заместительной терапии, необходимой из-за изменений в головном мозге. Безусловно, это всего лишь умозрительное представление. Кроме того, анорексические свойства, которыми обладает большинство психостимуляторов, делают проблематичным их применение у ВИЧ-инфицированных пациентов. Теоретически возможно также лекарственное взаимодействие с ингибиторами протеаз и антиретровирусными препаратами, такими как ритонавир.

Была изучена возможность применения модафинила и армодафинила в качестве альтернативы психостимуляторам при лечении усталости, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Так, в рандомизированных контролируемых двойных слепых исследованиях ВИЧ-инфицированные больные, получавшие армодафинил, достоверно чаще сообщали о повышении настроения и приливе энергии, чем пациенты, получавшие плацебо (Rabkin J.G. et al., 2010, 2011). Вероятность похудания у ВИЧ-инфицированных больных, получающих модафинил и армодафинил, значимо меньше, чем у пациентов, которым назначают декстроамфетамин. Однако поскольку модафинил и армодафинил являются субстратами фермента CYP3A4 и оказывают легкое индуцирующее действие на него, одновременное назначение этих препаратов с ингибиторами протеазы и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы может вызвать снижение уровня антиретровирусных препаратов в крови. Поэтому, если ВИЧ-инфицированным больным одновременно с антиретровирусными препаратами назначают модафинил или армодафинил, необходимо осуществлять мониторинг уровня этих препаратов в сыворотке крови.

Компульсивное переедание

Компульсивное переедание – новая категория расстройств, добавленных в DSM-5, чтобы разграничить повторные переедания без последующего приема слабительных от булимии. Результаты фазы III клинических испытаний показали, что лиздексамфетамин (Виванс) при компульсивном переедании

значимо более эффективен по сравнению с плацебо. В январе 2015 г. Виванс был одобрен FDA для лечения компульсивного переедания у взрослых. Это первый препарат, который официально разрешен для лечения данного расстройства. Виванс при компульсивном переедании назначают, начиная с дозы 30 мг/сут., которую затем повышают до 50–70 мг/сут. в зависимости от переносимости препарата.

Другие соматические состояния

Появляется все больше сообщений о случаях, в которых показана терапия психостимуляторами в соматических отделениях многопрофильных больниц. У пациентов этих отделений наблюдаются различные сочетания истощающей депрессии и слабости, которые не позволяют им участвовать в необходимых процедурах, и они быстро теряют массу тела. В таких случаях обычные антидепрессанты действуют очень медленно. Психостимуляторы, эффект которых развивается примерно на 50% быстрее, подходят для таких ситуаций. Таким образом, психостимуляторы все чаще применяются по этому показанию и, по-видимому, безопасны (Wallace A.E. et al., 1995).

Сочетания препаратов

У лабораторных животных и метилфенидат, и D-амфетамин взаимодействуют с имипрамином. При этом потенцируется ответ на электрическую стимуляцию центра удовольствия. Частично это потенцирование фармакокинетическое и связано с тем, что психостимулятор и ТЦА угнетают метаболизм друг друга, что повышает концентрацию в крови обоих препаратов. Это свойство иногда используется в практике, когда метилфенидат назначают в начале терапии ТЦА, чтобы ускорить эффект. Если состояние пациента улучшается на фоне сочетания метилфенидата и имипрамина, невозможно узнать, связан ли клинический эффект 1) только с метилфенидатом, 2) с более длительным периодом приема имипрамина 3) с повышением концентрации имипрамина в крови в результате взаимодействия с метилфенидатом или 4) обусловлен истинным сочетанием эффектов двух препаратов. Обычно мы не рекомендуем такое сочетание препаратов (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»). Психостимуляторы также использовались для купирования анергии, вызванной СИОЗС при депрессии. В таких случаях возможно повышение концентрации СИОЗС в крови.

Из общих соображений можно предположить, что сочетать психостимуляторы с ИМАО опасно, поскольку добавление психостимуляторов может провоцировать гипертонический криз. Тем не менее мы наблюдали нескольких пациентов, которые под свою ответственность добавляли пемолин магния, метилфенидат или D-амфетамин для устранения седации, вызванной ИМАО, и добивались объективно и субъективно хорошего эффекта без видимого влияния на артериальное давление. В литературе описаны

и другие подобные случаи. Мы наблюдали развитие гипертонических кризов при добавлении фенилпропаноламина или псевдоэфедрина к ИМАО, однако до настоящего времени подобного не происходило при сочетании психостимуляторов с ИМАО. Комбинация психостимулятор – ИМАО не рекомендуется в общей практике, тем не менее это сочетание с осторожностью используют для коррекции вызванной ИМАО гипотензии (см. гл. 3 «Антидепрессанты») и, по нашему опыту, вызванной ИМАО дневной сонливости, пока без нежелательных эффектов.

Психоз

В старых исследованиях (начиная с 1930-х и 1940-х годов) по применению рацемического амфетамина, D-амфетамина и метилфенидата при состоянии, которое позднее обозначили как хроническая шизофрения, были получены смешанные результаты: у некоторых пациентов состояние улучшалось на фоне монотерапии психостимулятором, у некоторых состояние не менялось, тогда как у других – ухудшалось. Тем не менее в более поздних исследованиях однократного внутривенного введения метилфенидата показано, что этот препарат усиливает психотические симптомы при мании или шизофрении, однако оказывает только мягкий стимулирующий эффект, когда пациент находится в состоянии ремиссии. В исследованиях B.Angrist и соавт. (1980) и D.Robinson и соавт. (1991) показано, что у амбулаторных больных с хроническим течением шизофрении, у которых психотические симптомы усиливаются после однократного введения стимулятора, значительно выше вероятность экзацербации психоза, чем у пациентов, состояние которых не меняется под действием психостимуляторов. В другой работе J.A.Lieberman и соавт. (1994) подтвердили данные о том, что экзацербация психоза после однократного введения метилфенидата у пациентов в стабильном состоянии свидетельствует о высоком риске рецидива в связи со снижением дозы или отменой антипсихотика. В последние годы подобные исследования вызывают много споров из-за этических соображений, поскольку предполагают возможность ухудшения состояния пациента.

Чаще всего психостимуляторы при шизофрении применяют для уменьшения негативных симптомов и улучшения когнитивной функции. Как уже говорилось в главе 4, антипсихотики особенно эффективны при позитивных симптомах. Однако наиболее инвалидизирующими в профессиональной деятельности и межличностном общении для больных шизофренией являются негативные и когнитивные симптомы (Tsang H.W. et al., 2010). Метилфенидат, амфетамин, модафинил и армодафинил проявляют по крайней мере умеренно выраженный эффект при негативных и когнитивных симптомах (Lindenmayer J.P. et al., 2013; Saavedra-Velez C. et al., 2009). Риск, ассоциированный с применением этих препаратов для лечения шизофрении, в основном заключается в обострении психоза. И хотя этот риск небольшой, на сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что польза от психостимуляторов перевешивает риск обострения.

Психостимуляторы: употребление или злоупотребление

Иногда мы наблюдали пациентов, которые годами принимали психостимуляторы по назначению врача с превосходным эффектом в отношении депрессии, слабости или дезорганизованного поведения и которым врач отменял препарат из-за опасений злоупотребления. Затем такие пациенты часто не отвечали на различные ТЦА, годами страдали от дисфории и не могли адекватно работать. При повторном назначении психостимуляторов состояние пациентов часто восстанавливалось до нормального уровня на длительное время. Трудно сказать, страдают ли эти пациенты (у которых в анамнезе редко можно предположить СДВГ) психическим расстройством, при котором эффективны только психостимуляторы, или они некоторым образом зависимы от психостимуляторов. В любом случае, если пациент чувствует себя хорошо и справляется с ежедневными делами только на фоне психостимуляторов в низких или средних дозах по назначению врача без развития привыкания, применение психостимуляторов следует продолжить. Если врач чувствует себя неуверенно, назначая психостимуляторы таким пациентам, консультация с клиническим психофармакологом может быть ценной клинической и этической поддержкой.

Безусловно, возможны более сложные случаи. Например, что делать, если пациент просит назначить ему D-амфетамин, чтобы чувствовать себя «лучше», однако состояние улучшается недостаточно для того, чтобы завершить учебу, или пациент даже не мотивирован настолько, чтобы оплатить счет за прием психиатра, который назначает препарат? Что делать с пациентом, для которого были неэффективными многие антидепрессанты и который отказывается от ИМАО из-за ограничений в диете и опасных побочных эффектов? Следует ли убеждать его принимать ИМАО до того, как впервые или повторно назначить психостимуляторы? Что делать, если неработающий, эмоционально холодный, с легкими параноидными симптомами молодой человек с болью в ухе невыясненной этиологии покупает нелегально психостимуляторы для облегчения боли? Психостимуляторы не улучшают его активность и не усиливают параноидных симптомов, они только облегчают его состояние. Что делать с женщиной с хронической тяжелой депрессией, состояние которой улучшается только после приема 200 мг метилфенидата в сутки? Мы увереннее назначаем психостимуляторы, если они явно улучшают активность или, по крайней мере, устраняют стресс, лишающий возможности заниматься чем-либо. Мы не убеждаем пациента начать принимать ИМАО, если его состояние ранее улучшалось на фоне психостимуляторов, однако это наша личная точка зрения.

В качестве обобщения: по нашему мнению, быстродействующие стимулирующие препараты используются недостаточно во взрослой психиатрической практике в США. Они действуют не всегда, но если действуют, то крайне эффективно. До сих пор неизвестно, насколько бупропион, который в некотором отношении сходен с психостимуляторами, а также другие новые препараты, отличные от психостимуляторов (см. гл. 3 «Антидепрессанты»),

более безопасны в плане злоупотребления и способны помочь пациентам, которые реагируют только на психостимуляторы.

Атомоксетин

Атомоксетин является «чистым» блокатором обратного захвата норадреналина, одобренным для лечения СДВГ у детей и взрослых. Он, по-видимому, лишен способности вызывать зависимость и, как оказалось, достоверно превосходит плацебо при назначении детям, подросткам, а также взрослым, страдающим данным синдромом. Предостережения к применению атомоксетина, как и в случае лечения антидепрессантами, касаются повышения риска суицидального поведения. В небольшом исследовании, проведенном на взрослых, T.Spenser и соавт. (1998) показали, что атомоксетин достоверно превосходит по эффективности плацебо. Средняя доза препарата составила 76 мг/сут. В дальнейшем были опубликованы результаты нескольких исследований атомоксетина, показавшие его эффективность (Michelson D. et al., 2003). Положительные результаты были получены и в крупном исследовании, проведенном на детях и подростках (Michelson D. et al., 2002) (см. гл. 12 «Фармакотерапия в особых ситуациях»). Атомоксетин оказался более эффективным в улучшении внимания, чем в уменьшении гиперактивности. По сравнению с психостимуляторами у атомоксетина эффект проявляется более постепенно. Психостимуляторы действуют быстрее.

Суточная доза для взрослых составляет 40–100 мг, для детей она равна 1,2 мг/кг и не должна превышать 1,4 мг/кг или 100 мг (за основу принимается меньшая из двух доз). Побочные эффекты у детей в основном сводятся к потере аппетита и желудочно-кишечным расстройствам, у взрослых – к желудочно-кишечным расстройствам, ортостатической гипертензии и инсомнии. В отличие от более «старых» психостимуляторов, дозу атомоксетина следует повышать медленно во избежание побочных эффектов.

Гуанфацин

В 2009 г. гуанфацин в качестве лекарственной формы с замедленным высвобождением действующего вещества явился вторым нестимулирующим препаратом, одобренным для лечения СДВГ. Гуанфацин известен давно, раньше им лечили повышенное артериальное давление, однако в настоящее время его редко применяют в качестве антигипертензивного средства. Гуанфацин является селективным антагонистом α_{2A}-рецепторов, эффективность которого при лечении СДВГ доказана в двух рандомизированных контролируемых клинических испытаниях с фиксированной дозой. В оба испытания вошли дети и подростки в возрасте 6–17 лет. В одном клиническом испытании, длившемся 8 нед., гуанфацин назначали в дозе 2–4 мг/сут. (Biederman J. et al., 2008a, 2008b), в другом исследовании, длившемся 9 нед., – в дозе 1–4 мг/сут. (Sallee F.R. et al., 2009). В обоих клинических испытаниях результаты лечения относительно исходного состояния оценивали по Шкале основных симптомов

СДВГ IV. Во всех использовавшихся дозах гуанфацин превосходил плацебо по степени клинического улучшения. Примечательно, что клинический эффект зависел от дозы препарата: более высокие дозы вызывали более выраженное улучшение, но и повышали риск побочных эффектов. Сравнительные исследования гуанфацина и психостимуляторов или атомоксетина пока не завершены, поэтому неясно, имеет ли гуанфацин какие-либо преимущества перед другими препаратами.

Побочные эффекты гуанфацина связаны с его α-адренергическим действием и включают сонливость, седацию, артериальную гипотензию/головокружение, брадикардию, сухость во рту, боль в животе и запор. Примерно у 33% детей, которых лечили гуанфацином, отмечалась седация/сонливость, в то время как эти побочные эффекты появились только у 12% детей, принимавших плацебо. Седативный эффект был основной причиной отмены гуанфацина. Примерно у 6% детей появились признаки артериальной гипотензии и у 1% – обмороки. Из-за желудочно-кишечных расстройств лечение гуанфацином больных с острыми проявлениями СДВГ прекращали редко.

Гуанфацин метаболизируется ферментом CYP3A4, поэтому одновременное назначение его ингибиторов, например кетоконазола, может вызвать повышение концентрации гуанфацина в плазме крови, в то время как прием индукторов этого фермента, например карбамазепина или рифампина, может снизить концентрацию гуанфацина.

Лекарственную форму гуанфацина с замедленным высвобождением действующего вещества принимают утром в дозе 1 мг/сут. Для уменьшения седативного эффекта в дневное время гуанфацин можно принимать вечером. Дозу его можно увеличивать не более чем на 1 мг в неделю, а максимальная доза составляет 4 мг/сут. В начале лечения, а также при изменении дозы рекомендуется регулярно измерять артериальное давление.

Гуанфацин представляет собой другой нестимулирующий препарат, эффективный при лечении СДВГ. Мы думаем, что гуанфацин, не обладая свойством провоцировать суицидальное поведение и не будучи учетным препаратом, займет важную нишу в лечении СДВГ. Остается проследить, насколько выраженными у него будут седативный эффект и действие на сердечно-сосудистую систему.

Другие быстродействующие препараты

В психофармакологии в основном представлены сложные препараты, относительно эффективные при депрессии, мании, психозе и (реже) при деменции, – препараты со сложным механизмом действия, при приеме которых требуются дни или недели до развития полного клинического эффекта.

Двести лет назад фармакопея, которую применяли в психиатрических больницах, была значительно более ограниченной и отличалась от современной. На протяжении столетий опиаты оставались основой лечения агрессивных или возбужденных пациентов. В конце 1800-х годов для лечения возбуждения стали применять седативные препараты: барбитураты, хлоралги-

драт и паральдегид. Сообщалось (в письме редактору *British Medical Journal* в конце XIX в.), что марихуана уменьшает хождение при возбуждении в ночное время. Апоморфин и гиосцин применялись в сочетании, чтобы «усыпить» пациентов, которых перевозили из психиатрической службы Bellevue Hospital Centre на Манхэттене в ближайшие государственные больницы.

Затем было внедрено несколько методов биологической терапии (ЭСТ и пентилентетразол-судорожная терапия, терапия постоянным сном, терапия инсулиновыми комами и психохирургия), каждый из них получал признание на основании первоначального впечатляющего быстрого клинического эффекта у нескольких пациентов. Эти методы были значительно более эффективны, однако были связаны с определенными проблемами.

Насколько нам известно, психостимуляторы, такие как кофеин, теофиллин и кокаин, не применялись в старых психиатрических больницах, однако можно предположить, что Фрейд был не единственным, кто изучал субъективные эффекты кокаина.

К 1930 г. начался период LSD-25, который быстро «завладел умом» швейцарского фармаколога, случайно принявшего минимальное количество диэтиламида лизергиновой кислоты, которого оказалось достаточно для приобретения необычного психоделического опыта. В то же время в Китае был обнаружен эфедрин, известный там как *ма хуанг*, который впоследствии был преобразован в D-амфетамин. Последний пробовали применять у детей, которые лечились в Bradley Home на Род-Айленд, поскольку предполагали, что он облегчает головные боли после рентгенологического исследования мозга. Как бы то ни было, D, L-амфетамин оказал впечатляющий немедленный поведенческий эффект, который позднее был воспроизведен в менее крупных слепых исследованиях (Cole J.O., 1969).

Впоследствии стали применять тетрагидроканнабинол (Маринол, таблетки 5 мг) для устранения тошноты и рвоты при лечении злокачественных опухолей. Мы наблюдали нескольких неонкологических больных с тяжелой тревогой, тошнотой и потерей массы тела, которые хорошо отвечали на Маринол при неэффективности стандартных методов. Более того, пациент с болезненной, инвалидизирующей дистонией испытал значительное облегчение спазма в течение 3 мес. приема 5 мг δ-тетрагидроканнабинола 3 раза в день.

Психостимуляторы – широко известные представители этой расширяющейся группы препаратов. Они выполнили очень важную функцию, послужив примером для кардинального изменения отношения к этому классу препаратов – от анафемы до широкого применения при СДВГ у детей и взрослых и даже возрождения старых препаратов, например Аддералла и Риталина, в разных лекарственных формах.

В поисках средства быстрого устранения симптомов депрессии были исследованы или находятся на стадии клинических испытаний ряд препаратов для внутривенного введения, возможно, обладающих антидепрессивным свойством. О применении кетамина и наркотических препаратов в лечении депрессии говорилось в главе 3. Формы для внутривенного введения некоторых антидепрессантов, например кломипрамина, когда-то уже

исследовались, но из-за выраженного побочного действия, проявлявшегося значительной артериальной гипотензией и высоким риском нарушений ритма сердца, исследования по быстрому купированию острых проявлений ОКР и большого депрессивного эпизода были признаны нецелесообразными. В небольших исследованиях однократная внутривенная инфузия скополамина в дозе 4 мкг/кг больным с резистентной формой депрессии к третьему дню вызывала быстрое клиническое улучшение (Drevets W.C., Furey M.L., 2010). Трудностей при применении скополамина у больных депрессией, по-видимому, меньше, чем при назначении опиатов и кетамина, что связано, в частности, с меньшим риском появления зависимости и угнетения дыхания. Однако полного понимания механизмов действия скополамина пока нет, а его антимускариновые эффекты могут сделать его неприменимым у многих пациентов, даже если (или когда) будет установлена его эффективность. На сегодняшний день предикторами ответа на лечение скополамином являются биполярное расстройство и женский пол.

И наконец, исследование галлюциногенов в качестве средств терапии стало возможным после изменения процедур и политики FDA и накопления доказательств того, что регулярное применение пейотля на юго-западе США и другого галлюциногена в Бразилии не приносит видимого вреда. Более того, при внимательном анализе сведений Всемирной паутины обнаружено, что многие пользователи сообщают о том, что однократный прием псилоцибина купирует крайне мучительный приступ кластерных головных болей.

Все эти методы лечения в некоторой степени объединяет быстрое действие и определенная связь с другими препаратами, применяемыми в немедицинских целях, например опиатами, кокаином и алкоголем. Даже алкоголь применяли в психиатрии. В 1970-х годах в McLean Hospital в течение 6 мес. лечился пожилой мужчина в состоянии возбуждения, которому регулярно два вечера в неделю назначали два мартини, чтобы он не сбежал во время ужина с женой. Мы также слышали об успешном применении алкоголя через желудочный зонд при истерическом параличе (или кататонии) до распространения барбитуратов и бензодиазепинов.

Литература

Angrist B, Rotrosen J, Gershon S: Responses to apomorphine, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. Psychopharmacology (Berl) 67(1):31–38, 1980 6102776

Angrist B, Peselow E, Rubinstein M, et al: Amphetamine response and relapse risk after depot neuroleptic discontinuation. Psychopharmacology (Berl) 85(3):277–283, 1985 2860683

August GJ, Raz N, Papanicolaou AC, et al: Fenfluramine treatment in infantile autism: neurochemical, electrophysiological, and behavioral effects. J Nerv Ment Dis 172(10):604–612, 1984 6384430

Biederman G: Fenfluramine (Pondimin) in autism. Biological Therapies in Psychiatry Newsletter 8:25–28, 1985

Biederman J, Faraone SV: Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet 366(9481):237–248, 2005 16023516

Biederman J, Melmed RD, Patel A, et al: Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. CNS Spectr 13(12):1047–1055, 2008a 19179940

Biederman J, Melmed RD, Patel A, et al; SPD503 Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (Epub). Pediatrics 121(1):e73–e84, 2008b 18166547

Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO: Buprenorphine treatment of refractory depression. J Clin Psychopharmacol 15(1):49–57, 1995 7714228

Chiarello RJ, Cole JO: The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconsideration. Arch Gen Psychiatry 44(3):286–295, 1987 2881528

Cole JO (ed): The amphetamines in psychiatry. Semin Psychiatry 1:128–137, 1969

Cole JO: Drug therapy of adult minimal brain dysfunction, in Psychopharmacology Update. Edited by Cole JO. Lexington, MA, Collamore Press, 1981, pp 69–80

Cole JO, Boling LA, Beake BJ: Stimulant drugs: medical needs, alternative indications and related problems, in Impact of Prescription Drug Diversion Control Systems on Medical Practice and Patient Care (NIDA Monogr No 131). Edited by Cooper JR, Czechowicz DJ, Molinari SP. Rockville, MD, National Institute on Drug Abuse, 1993, pp 89–108

Davidoff E, Reifenstein E: Treatment of schizophrenia with sympathomimetic drugs: Benzedrine sulfate. Psychiatr Q 13:127–144, 1939

Drevets WC, Furey ML: Replication of scopolamine's antidepressant efficacy in major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Biol Psychiatry 67(5):432–438, 2010 20074703

Elizur A, Wintner I, Davidson S: The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients – a controlled study. Int Pharmacopsychiatry 14(3):127–134, 1979 391753

Ellinwood EH: Amphetamine psychosis: individuals, settings, and sequences, in Current Concepts on Amphetamine Abuse (DHEW Publ No HSM-729085). Edited by Ellinwood EH, Cohen S. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1972, pp 143–158

Expert Roundtable Highlights: Stimulants and atomoxetine in the treatment of attentiondeficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry Monograph 19(1):1–23, 2004

Faraone SV, Glatt SJ: Effects of extended-release guanfacine on ADHD symptoms and sedation-related adverse events in children with ADHD. J Atten Disord 13(5):532–538, 2010 19395648

Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N: Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 46(6):206–209, 1985 3997787

Feldman PE: Ancient psychopharmacotherapy. Bull Menninger Clin 29(5):256–263, 1965 5318413

Fernandez F, Levy JK, Galizzi H: Response of HIV-related depression to psychostimulants: case reports. Hosp Community Psychiatry 39(6):628–631, 1988 3402922

Greenhill LL, Osman BB (eds): Ritalin: Theory and Practice, 2nd Edition. Larchmont, NY, Mary Ann Liebert, 2000

Grinspoon L, Hedblom P: The Speed Culture: Amphetamine Use and Abuse in America. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1975

Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ: Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. J Psychopharmacol 27(6):479–496, 2013 23539642

Horrigan JP, Barnhill LJ: Low-dose amphetamine salts and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 61(6):414–417, 2000 10901338

Huessey H: Clinical explorations in adult minimal brain dysfunction, in Psychiatric Aspects of Minimal Brain Dysfunction in Adults. Edited by Bellak L. New York, Grune & Stratton, 1979

Hughes CH: Tranquilizer for maniacs. Alienist and Neurologist 32:163–166, 1911

Jackson JG: The hazards of smokable methamphetamine (letter). N Engl J Med 321(13):907, 1989 2770833

Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al: Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. J Dev Behav Pediatr 22(1):60–73, 2001 11265923

Kaufmann MW, Murray GB, Cassem NH: Use of psychostimulants in medically ill depressed patients. Psychosomatics 23(8):817–819, 1982 7134365

Khajavi D, Farokhnia M, Modabbernia A, et al: Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 73(11):1428–1433, 2012 23146150

Klein RG, Mannuzza S: Hyperactive boys almost grown up, III: methylphenidate effects on ultimate height. Arch Gen Psychiatry 45(12):1131–1134, 1988 3058089

Klein RG, Abikoff H, Klass E, et al: Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 54(12):1073–1080, 1997 9400342

Kroft C, Cole JO: Adverse behavioral effects of psychostimulants, in Adverse Effects of Psychotropic Drugs. Edited by Kane JM, Lieberman JA. New York, Guilford, 1992, pp 153–162

Lieberman JA, Alvir J, Geisler S, et al: Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 11(2):107–118, 1994 7840862

Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, et al: A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. Schizophr Res 147(2–3):241–252, 2013 23619055

Mattes JA, Boswell L, Oliver H: Methylphenidate effects on symptoms of attention deficit disorder in adults. Arch Gen Psychiatry 41(11):1059–1063, 1984 6388523

Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al: Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 159(11):1896–1901, 2002 12411225

Michelson D, Adler L, Spencer T, et al: Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. Biol Psychiatry 53(2):112–120, 2003 12547466

Modafinil US; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. Ann Neurol 43(1):88–97, 1998 9450772

The MTA Cooperative Group: Multimodal Treatment Study of Children with ADHD Group: a 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for AD/HD. Arch Gen Psychiatry 56:1073–1088, 1999 10591283

Myerson A: The effect of benzedrine sulfate on mood and fatigue in normal and neurotic persons. AMA Arch Neurol Psychiatry 36:816–822, 1936

Olin J, Masand P: Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. Psychosomatics 37(1):57–62, 1996 8600496

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, McGrath PJ: Modafinil treatment for fatigue in HIV/AIDS: a randomized placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 71(6):707–715, 2010 2049284

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R: Treatment of HIV-related fatigue with armodafinil: a placebo-controlled randomized trial. Psychosomatics 52(4):328–336, 2011 2177771

Ratey J, Greenberg MS, Bemporad JR, et al: Unrecognized ADHD in adults. Journal of Child and Adolescent Psychiatry 2:267–275, 1994

Rickels K, Gordon PE, Gansman DH, et al: Pemoline and methylphenidate in midly depressed outpatients. Clin Pharmacol Ther 11(5):698–710, 1970 5455633

Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A, et al: Study of fenfluramine in outpatients with the syndrome of autism. J Pediatr 105(5):823–828, 1984 6502317

Robinson D, Jody D, Lieberman JA: Provocative tests with methylphenidate in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, in Ritalin: Theory and Patient Management. Edited by Greenhill LL, Osman BB. New York, Mary Ann Liebert, 1991, pp 309–320

Rosack J: ADHD treatment arsenal increasing rapidly. Psychiatr News 36(24):17, 28, 2001

Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP: Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. J Clin Psychiatry 70(1):104–112, 2009 19026265

Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ: Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol 19(3):215–226, 2009 19519256

Satel SL, Nelson JC: Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. J Clin Psychiatry 50(7):241–249, 1989 2567730

Savage GH: Hyoscyamine, and its uses. J Ment Sci 25:177–184, 1879

Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson JH, et al: The dual diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. J Clin Psychiatry 56(4):146–150, 1995 7713853

Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, et al: A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder, residual state. Compr Psychiatry 31(5):416–425, 1990 2225800

Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al: A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 52(6):434–443, 1995 7771913

Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 155(5):693–695, 1998 9585725

Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57(5):456–463, 2005 15737659

Stoll A, Pillay S, Diamond L, et al: Methylphenidate augmentation of SSRIs: a case series. J Clin Psychopharmacol 57:72–76, 1996

Trivedi MH, Cutler AJ, Richards C, et al: A randomized controlled trial of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate as augmentation therapy in adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with escitalopram. J Clin Psychiatry 74(8):802–809, 2013 24021497

Tsang HW, Leung AY, Chung RC: Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: an update since 1998. Aust N Z J Psychiatry 44(6):495–504, 2010 20482409

Volkow ND, Swanson JM: Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med 369(20):1935–1344, 2013 24224626

Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al: Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. JAMA 301(11):1148–1154, 2009 19293415

Wallace AE, Kofoed LL, West AN: Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients. Am J Psychiatry 152(6):929–931, 1995 7755127

Wender PH, Reimherr FW, Wood D, Ward M: A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. Am J Psychiatry 142(5):547–552, 1985 3885760

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE: Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 33(12):1453–1460, 1976 793563

Wuo-Silva R, Fukushiro DF, Borçoi AR, et al: Addictive potential of modafinil and cross-sensitization with cocaine: a pre-clinical study. Addict Biol 16(4):565–579, 2011 21790900

Young CM, Findling RL: Pemoline and hepatotoxicity. Int Drug Ther Newsl 33(9):46–47, 1998

...ener B, Tannock A, Swanson JM, et al: The dual-trait model of attention-deficit/hyperactivity disorder and treatment-based challenges and potential. Journal of Clinical Psychiatry 56:1023–1038, 1995 7713861

...ton ES, Winston H, Lopez E, et al: Memory and demographic profile of ... cohort of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1:1155–1158, 1998 7725900

...ber T, Wilens T, Biederman J, et al: A double-blind, placebo-controlled comparison of methylphenidate and ... in adults with childhood onset attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 152:808–812, 1995 [illegible]

...ber T, Biederman J, Wilens T, et al: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 155:693–695, 1998 9585725

...ber T, Biederman J, Wilens T, et al: A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57(5):456–463, 2005 15737659

...n K, Finley S, Tannebaum L, et al: Neural mechanisms and implementation of ADHD: a case series. J Clin Psychopharmacol 57:72–76, 1997

...ger MH, Chen JJ, Retamato C, et al: A randomized controlled trial of the efficacy and safety of ... in the treatment of adults with residual symptoms of major depressive disorder after treatment with ... J Clin Psychiatry ..., 2012 [illegible]

...ng HW, Lemieux V, Chang HC: Predictors of vocational productivity and employment in ... attention deficit hyperactivity disorder, ... Aust N Z J Psychiatry 44(10):923–931, 2010 [illegible]

...ckie JD, Swanson JM: Clinical practice. Adult attention deficit–hyperactivity disorder. N Engl J Med 364(11):1034–1042, 2011 [illegible]

...erkley T, Barkley RA, Fischer M, et al: Intentional injuries and ... adolescents and young adults with ... childhood hyperactivity. JAMA 301(11):1141–1147, 2009 [illegible]

...Leckman, Kim, et al: ... depression, morbidity in patients. Am J Psychiatry [illegible], 1999

...er TR, Swanson JM, Wood DR: A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder, residual type, in adults. Am J Psychiatry 142:547–552, 1985 [illegible]

...ed DR, Reimherr FW, Wender PH, Johnson GE: Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 33:1453–1460, 1976 [illegible]

...ohosky P, Faraone SV, Clarke MJ, et al: Assessing the impact of stimulant and nonstimulant medications on ... school outcomes ... J Clin Psychiatry 43:... 2004 [illegible]

...ang CM, Findling RL: Pemoline and ... hepatotoxicity. ... 1994

9

Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях

Основная надежда всех врачей состоит в том, что пациент ответит на один препарат. Тем не менее такой ответ – скорее исключение, чем правило. Несмотря на то что долгое время существовали обоснованные опасения полипрагмазии (назначения избыточного числа различных препаратов), многие пациенты действительно требуют одновременного лечения препаратами различных классов, чтобы добиться достаточного эффекта. Существует несколько причин для комбинированного применения препаратов. Наиболее распространенная – усиление эффекта одного препарата, например когда добавление солей лития к антидепрессантам для усиления или проявления их эффекта или сочетание двух нормотимиков для уменьшения выраженности мании. Вторая частая причина для сочетания препаратов состоит в том, что эти препараты устраняют разные проявления заболевания. Например, снотворное, добавленное к антидепрессанту, улучшает сон, а психостимулятор помогает справиться с остаточной усталостью. Препараты также часто сочетают, чтобы уменьшить побочные эффекты лекарственной терапии; например, противопаркинсонические препараты добавляют к антипсихотикам.

К сожалению, исследований комбинированной терапии значительно меньше, чем монотерапии. В течение многих лет ни фармацевтическая промышленность, ни NIMH не были ориентированы на изучение эффектов сочетанного применения препаратов, за исключением побочных эффектов. Тем не менее в последнее время фармацевтические компании добиваются одобрения для комбинаций препаратов. NIMH провел несколько крупных исследований эффективности, например STAR*D и STEP-BD, в которых получена важная информация по оптимальным стратегиям сочетания пре-

паратов. Тем не менее выводы, которые можно сделать из этих исследований, ограниченны из-за отсутствия достаточного количества групп плацебо и свойственной открытым (часто нерандомизированным) сравнительным исследованиям неспособности верификации различий между группами. Кроме того, в этих исследованиях не проводилось тщательного клинического обследования. Скорее, в них случайным образом распределяли пациентов по группам с различными стратегиями усиления независимо от профиля симптомов и других заболеваний в анамнезе. Пока не будут лучше изучены биохимические свойства различных расстройств и круг фармакологических эффектов современных и будущих препаратов, у врачей всегда будет необходимость использовать более чем один препарат, чтобы получить положительный эффект у отдельных пациентов.

Очевидно, что количество возможных сочетаний огромно, и обсуждение всех возможных вариантов выходит за рамки тематики данной главы. Вместо этого мы сосредоточимся на сочетаниях препаратов, которые применяются для усиления эффекта (табл. 9–1) (препараты, применяемые для устранения побочных эффектов, обсуждались в предыдущих главах). Мы рекомендуем

Таблица 9–1. Потенциальные стратегии усиления действия антидепрессантов

Антидепрессант	Усиливающий препарат
Трициклические/тетрациклические	Соли лития
	Тиреоидные добавки
	Амфетамины
	СИОЗС
	Предшественники моноаминов
	ИМАО
СИОЗС	Соли лития
	Тиреоидные добавки
	ТЦА
	Тразодон
	Буспирон
	Пиндолол
	Модафинил
	Психостимуляторы
	Атомоксетин/ребоксетин
	АВП
	Фолаты
	Прамипексол/ропинирол
	Миртазапин
	Бупропион
	Ламотриджин
	D-циклосерин
ИМАО	Соли лития
	АВП
	Тиреоидные добавки
	ТЦА

врачам ознакомиться с некоторыми часто применяемыми сочетаниями препаратов или схемами комбинированной терапии, о которых сообщалось в последние годы как об особенно эффективных в определенных клинических ситуациях. Помимо этого, врачи должны знать сочетания, которые могут быть неблагоприятными из-за лекарственных взаимодействий или аддитивных побочных эффектов.

Стратегии усиления терапии при депрессии

Сочетание солей лития с антидепрессантами

Соли лития – *наиболее изученные* средства усиления эффекта антидепрессантов при резистентных депрессиях. Исследований лития, как препарата, усиливающего действие антидепрессантов, выполнено больше, чем какого-либо другого препарата при резистентной депрессии. Однако общее количество больных, которые были включены в эти исследования, по-видимому, не равно числу больных, вошедших в регистрационные исследования эффективности АВП при резистентной депрессии. И когда мы говорим, что соли лития – наиболее хорошо изученные усиливающие препараты, это не означает, что они являются лучшими усиливающими препаратами, которые следует использовать до того, как опробованы другие средства. Применение солей лития может быть затруднено, так как они требуют тщательного титрования дозы и мониторинга концентрации в крови, а также могут быть смертельны при передозировке. Число стратегий усиления неуклонно возрастает, однако соли лития остаются важным методом терапии резистентной депрессии.

Соли лития хорошо изучены в качестве антидепрессантов. В целом литий эффективен в 50% случаев, при этом считается, что его лучше применять у мужчин с депрессией в рамках БАР (см. гл. 3 «Антидепрессанты» и гл. 5 «Нормотимики»). C. de Montigny и соавт. (1981) сообщают, что добавление солей лития к ТЦА обеспечивает клинический эффект в течение 72 ч у пациентов, резистентных к ТЦА. До 1986 г. в исследованиях (в основном открытых) по усилению терапии солями лития показано, что частота ответа на усиление ТЦА солями лития достигала 75%. Позднее в большинстве плацебо-контролируемых исследованиях не подтвердилось столь быстрое клиническое улучшение или увеличение частоты ответа. Тем не менее было показано, что добавление солей лития эффективнее плацебо. Несмотря на то что приблизительно 1 из 4 пациентов отвечал на усиление терапии солями лития в течение 1 нед., наиболее выраженные результаты были получены через 3 нед. терапии и более. Эффект часто развивается на фоне низких доз (600–1200 мг/сут.) и при относительно низкой концентрации лития в крови. Согласно полученным данным, концентрации лития в диапазоне от 0,5 до 0,8 мэкв/л эффективны для усиления терапии антидепрессантами (Bauer M., Dopfmer S., 1999). Предполагаемый механизм такого действия – потенцирование серотонинергической активности за счет усиления биосинтеза или адаптации рецепторов. Наш опыт сочетания лития с антидепрессантами был в целом положительным, при этом

особенно сильное впечатление произвело применение лития при депрессиях с выраженными обсессивными расстройствами и ажитацией. Тем не менее контролируемых испытаний, которые бы подтвердили данное клиническое впечатление, не проводилось. L. H. Price и соавт. (1983) сообщают, что соли лития также эффективны у пациентов с бредовой депрессией, резистентных к комбинации амитриптилина и перфеназина.

Соли лития также, по-видимому, усиливают ответ на другие антидепрессанты. Например, пациенты с депрессией в рамках БАР с гиперсомнией и гиперфагией (ранее называемой «атипичной») могут хорошо отвечать на сочетание солей лития и ИМАО транилципромина. В открытом исследовании L. H. Price и соавт. (1985) терапевтический эффект комбинации солей лития с транилципромином отмечался у 11 из 12 пациентов с резистентной депрессией. Многие из этих пациентов не отвечали на сочетание солей лития с ТЦА. В продольном исследовании New Haven пациенты с депрессией в рамках монополярного расстройства, которые получали дезипрамин в сочетании с солями лития, сохраняли ровное настроение без госпитализации в течение более длительных периодов без лечения, чем пациенты, состояние которых улучшилось на фоне дезипрамина с плацебо (Nierenberg A. A. et al., 1990).

В ряде исследований подтвердилась эффективность усиления литием эффекта СИОЗС. В раннем сообщении H. G. Jr Pope и соавт. (1988) отмечают способность солей лития усиливать антидепрессивный эффект флуоксетина, что подтвердилось в более поздних двойных слепых исследованиях (Fava M. et al., 1994; Katona C. L. et al., 1995). Согласно некоторым данным, соли лития могут более эффективно усиливать действие СИОЗС, чем действие ТЦА. В двойном слепом исследовании M. Bauer и соавт. (1999) соли лития в большей степени усиливали антидепрессивное действие пароксетина, чем амитриптилина, причем усиление эффекта наблюдалось через 2 нед. и сохранялось в течение 6 нед. исследования. В исследовании STAR*D усиление солями лития сравнивали с добавлением L-трийодтиронина (T_3) у пациентов, которые не отвечали на два предшествующих курса препаратов (Nierenberg A. A. et al., 2006a). На этом (3-м) этапе протокола STAR*D терапию усиливали при помощи различных антидепрессантов, в том числе циталопрама, венлафаксина, бупропиона и сертралина. Обе стратегии усиления имели умеренную и статистически равную эффективность, однако соли лития значительно хуже переносились, чем T_3. В группе лития ремиссии удалось достичь приблизительно у 16% пациентов, тогда как в группе T_3 – примерно у 25%. Максимальное усиление эффекта СИОЗС требует адекватной концентрации лития в крови и не менее 4 нед. терапии. (Более подробное обсуждение поддерживающей терапии – см. гл. 3). По нашим прогнозам, примерно 50% пациентов, резистентных к ТЦА или СИОЗС, могут ответить на добавление солей лития.

Возможно, при депрессии существуют определенные признаки, которые предсказывают ответ на добавление солей лития к антидепрессантам. При добавлении солей лития у пациентов с депрессией состояние улучшается с большей вероятностью в случаях выраженной психомоторной заторможен-

ности, анорексии и снижения массы тела, а также низкого уровня кортизола в крови (Alvarez E. et al., 1997).

При добавлении солей лития начинают с дозы 300 мг 2 раза в день в течение 2 дней, затем дозу следует повышать до 900 мг/сут. на 3–4 дня с дальнейшим повышением до 1200 мг/сут. на 10–14 дней. Необходимо достичь концентрации лития в крови не менее 0,5 мэкв/л. При отсутствии эффекта дозу постепенно повышают при условии переносимости до концентрации лития 1,2 мэкв/л. Исходя из возможности бимодального эффекта (некоторые пациенты отвечают на терапию в первые 2 недели, тогда как другим требуется месяц или более [Thase M.E. et al., 1998]), мы не считаем курс солей лития неудачным до истечения не менее 6 нед. стабильной концентрация лития в крови 0,5, а лучше 0,6 мэкв/л или выше.

Сочетание тиреоидных добавок с антидепрессантами

Много лет назад в литературе завязалась дискуссия о возможности ускорения эффекта ТЦА за счет присоединения тиреоидных гормонов (например, тироксина [T_4] или T_3). В ранних исследованиях с участием женщин это подтвердилось, однако в последующих исследованиях с участием мужчин с более высокими дозами ТЦА результаты были негативными. Затем в этой области наступил период затишья до 1982 г., когда было опубликовано сообщение F.K. Goodwin и соавт. о том, что добавление T_3 (Цитомель) в дозе 25–50 мкг/сут. обеспечивает терапевтический эффект в течение 7 дней у пациентов, которые ранее не отвечали на адекватный курс ТЦА. В нескольких последующих клинических сообщениях данное наблюдение было подтверждено, однако некоторые врачи сообщают, что для развития эффекта требуется не менее 14 дней комбинированной терапии. В исследовании R.T. Joffe и соавт. (1993) усиление эффекта ТЦА добавлением T_3 было так же эффективно, как сочетание с солями лития, и более эффективно, чем сочетание ТЦА с плацебо. В последующем в сравнительном перекрестном исследовании также было показано, что у пациентов, получающих T_3, улучшение наступает с большей вероятностью, чем при назначении солей лития (Spoov J., Lahdelma L., 1998). Статистическая эквивалентность усиления терапии T_3 и сочетания с солями лития была обнаружена в исследовании STAR*D, которое обсуждалось в предыдущем разделе (Nierenberg A. A. et al., 2006a). Если усиление терапии резистентной депрессии солями лития и тиреоидными гормонами одинаково эффективно, возможно, одновременное добавление препаратов этих двух групп будет оказывать аддитивный эффект. К сожалению, в исследовании R.T. Joffe и соавт. (2006) не подтвердилось, что сочетание с солями лития и тиреоидными гормонами имеет преимущество в сравнении с их применением в отдельности. Усиление терапии ИМАО тиреоидными гормонами изучено недостаточно.

Опубликованы клинические наблюдения эффективности усиления терапии СИОЗС тиреоидными гормонами. Например, по данным R.T. Joffe (1992), Цитомель (T_3) в дозе 25–50 мкг/сут. при добавлении к флуоксетину усили-

вает антидепрессивный эффект антидепрессанта и хорошо переносится. В нескольких других опубликованных клинических наблюдениях сообщается о способности тиреоидных гормонов усиливать антидепрессивный эффект СИОЗС (Crowe D. et al., 1990; Gupta S. et al., 1991). Для эффективности вспомогательной терапии важно, на каком этапе был добавлен T_3: в начале назначения СИОЗС или когда выяснилось, что терапия СИОЗС безрезультатна. Так, метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, в которых T_3 комбинировали с СИОЗС с самого начала лечения, не выявил каких-либо преимуществ усиления терапии тиреоидными гормонами (Papakostas G.I. et al., 2009). Однако анализ работ, посвященных изучению целесообразности добавления T_3 к монотерапии терапии СИОЗС, когда выяснилось, что она неэффективна, показал, что такая тактика, возможно, оправданна (Cooper-Kazaz R. et al., 2009).

Согласно полученным данным, тиреоидные гормоны могут быть эффективны в сочетании с широким спектром антидепрессантов. Тем не менее качественных исследований все еще не проводилось, а результаты проведенных исследований противоречивы.

Механизм усиления действия антидепрессантов под влиянием T_3 не установлен. Предложенные теории преимущественно сосредоточены на роли T_3 в адаптации адренорецепторов. Тем не менее S.D.Targum и соавт. (1984) сообщают, что пациенты, у которых наблюдается эффект в ответ на T_3, обнаруживают относительно более выраженную реакцию тиреотропного гормона (ТТГ) на введение тиролиберина, что свидетельствует о мягкой форме дисфункции системы тиреоидных гормонов, которая может оказывать влияние на состояние пациентов. S.D.Targum и соавт. предположили, что у пациентов с резистентной депрессией и нормальным уровнем ТТГ при слабой реакции в тесте стимуляции ТТГ можно ожидать хорошего эффекта в ответ на добавление тиреоидных гормонов.

Врачи часто спрашивают, так же ли эффективен T_4 (Синтроид), как T_3, для усиления эффекта ТЦА. У человека T_4 метаболизируется до T_3. В одном двойном слепом сравнительном исследовании T_4 и T_3 показано, что T_3 значительно более эффективен. Тем не менее, поскольку период полужизни T_4 намного больше, можно предположить, что просто было недостаточно времени для достижения стабильной концентрации этого препарата, в связи с чем вопрос о результатах исследований остается открытым (Joffe R.T., Singer W., 1987). Возможное объяснение более высокой эффективности T_3 у некоторых пациентов может состоять в недостаточности превращения T_4 в T_3 или транспорта тиреоидных гормонов в мозг. Согласно данным проведенных исследований, у пациентов с депрессией возможно снижение уровня белка-переносчика тиреоидных гормонов в цереброспинальной жидкости, что может ослабить действие T_4 на головной мозг. В клинической практике мы наблюдали несколько пациентов, которые не отвечали на антидепрессант в сочетании с T_4, однако состояние которых улучшалось после замены T_4 на T_3. Тем не менее иногда состояние пациента улучшается при добавлении к антидепрессантам высоких доз T_4. В исследовании, проведенном несколько

лет назад группой Arthur Prange (Bunevicius R. et al., 1999), было показано, что у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, получающих T_4, при добавлении T_3 по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо, достоверно улучшается и настроение, и когнитивные функции, что свидетельствует об относительном дефиците этого вещества в головном мозге. В открытом исследовании T_4 в средней дозе 482 мкг/сут. в течение 8 нед. выраженный эффект зафиксирован у более чем 50% резистентных пациентов (Bauer M. et al., 1998). Несмотря на то что в данном исследовании побочные эффекты наблюдались редко, применение сверхфизиологических доз T_4 в течение длительного времени в некоторых случаях сопровождалось нежелательными явлениями.

Можно ли заранее знать, какие пациенты являются наилучшими кандидатами для усиления терапии тиреоидными гормонами? Очевидно, что это пациенты с расстройствами щитовидной железы, в том числе субклиническим гипотиреозом. Появляется все больше данных о том, что пациенты с легкими расстройствами функции щитовидной железы (несколько повышенный уровень ТТГ, нормальный уровень T_3 и T_4) реже отвечают на монотерапию антидепрессантами и лучше реагируют на добавление тиреоидных гормонов (Sokolov S.T. et al., 1997). Женщины старше 50 лет, возможно из-за большей склонности к гипотиреозу, также чаще отвечают на добавление тиреоидных гормонов. В целом, по нашему впечатлению, Цитомель (T_3) эффективен при выраженной психомоторной заторможенности. Цитомель может восприниматься пациентами как препарат, добавляющий энергию, и может способствовать снижению массы тела при атипичных депрессиях. Также мы наблюдали случай, когда Цитомель позволил добиться эффекта у пациента с неэффективностью ТЦА. Не так давно группа Lerer выяснила, что пациентов, которые отвечают на добавление T_3, можно идентифицировать по низкому уровню T_3 в крови и носительству специфического аллеля полиморфного по одному нуклеотиду гена. Этот ген кодирует дейодиназу, которая превращает T_4 в T_3 (Cooper-Kazaz R. et al., 2009). Приведенные данные требуют подтверждения и могут объяснить, почему у некоторых больных усиление терапии тиреоидными гормонами повышает ее эффективность. Цитомель, принимаемый с самого начала терапии антидепрессантами, в крупном исследовании оказался не более эффективным, чем плацебо (Garlow S.J. et al., 2012).

Цитомель (T_3) обычно назначают в стартовой дозе 12,5–25 мкг/сут. с последующим ее повышением на 50 мг/сут. каждую неделю. Левотроид или Синтроид (T_4) обычно назначают в дозе 50 мкг/сут. и повышают каждые 1–2 недели до 200 мкг/сут. Несмотря на то что может быть достаточно эффективным курс T_3 продолжительностью 1–4 нед., для успешного применения T_4 может потребоваться до 4–8 нед. из-за более длительного периода полужизни. Препараты тиреоидных гормонов хорошо переносятся, однако их следует с осторожностью применять при ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и аритмиях в анамнезе. Считается, что если тиреоидные препараты вызывают значительное снижение уровня ТТГ, то при длитель-

ном приеме может развиваться деминерализация костей. Тем не менее группа P.C. Whybrow (Whybrow P.C., 1994) не наблюдала деминерализации у пациентов с БАР с быстрыми циклами, которые получали высокие дозы T_4. Передозировка иногда приводит к декомпенсации заболеваний сердца. При положительном эффекте мы рекомендуем продолжать прием T_3 в течение 60 дней, а затем постепенно снижать дозу по 12,5 мкг каждые 3 дня до полной отмены. У некоторых пациентов симптомы рецидивируют, в связи с чем приходится возобновлять прием T_3. Одному из наших пациентов потребовалось возобновление и продолжение приема стабильной дозы T_3 в течение более чем 1 года, после чего удалось окончательно его отменить. Показатели функции щитовидной железы на фоне T_3 в основном оставались в пределах нормы. После постепенной отмены T_3 у одного пациента отмечалась недостаточность обратного захвата T_3, ТТГ и концентрации T_4, эти показатели вернулись к норме в течение 2–3 нед. У данного пациента не отмечалось признаков снижения функции щитовидной железы непосредственно после отмены T_3.

Сочетание с антидепрессантами эстрогенов, дегидроэпиандростерона и тестостерона

В течение многих лет при резистентных к стандартному лечению послеродовой и постменопаузальной депрессиях иногда применяли эстрогены в рамках монотерапии или в сочетании с антидепрессантами. Результаты применения эстрогенов при депрессии были противоречивы. В некоторых исследованиях обнаружено, что эстрогены эффективны при депрессии в некоторых, но не во всех случаях. Выявление повышенного риска рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в исследовании Woman's Health Initiative в 2002 г. привело к отказу многих женщин от гормональной заместительной терапии. Тем не менее эстрогены в некоторой степени влияют на настроение, а у некоторых женщин оказывают выраженный эффект. По данным J.Coope (1981), эстрогены не обладают значимым антидепрессивным эффектом при монотерапии постменопаузальной депрессии. С другой стороны, в исследованиях высоких доз конъюгированных эстрогенов (5–25 мг/сут.) в постменопаузе обнаружен частичный антидепрессивный эффект. В одном опубликованном исследовании в данной области (Soares C.N. et al., 2001) показано, что трансдермальная система с 17β-эстрадиолом значительно эффективнее плацебо в терапии депрессии в перименопаузе. В этом исследовании была сравнительно большая выборка (50 пациентов) и достаточно продолжительная терапия. С другой стороны, в исследовании N.L. Rasgon и соавт. (2007) не выявлено значительного эффекта добавления трансдермальных эстрогенов к сертралину при депрессии в постменопаузе.

Польза эстрогенов при послеродовой депрессии также спорна. Тем не менее в последнем исследовании показано, что эстрогены эффективны для профилактики рекуррентного аффективного расстройства в послеродовом

периоде (Sichel D.A. et al., 1995). По данным Кохрановского обзора, назначение прогестерона в послеродовом периоде сопровождалось повышением риска развития депрессии, в то время как при назначении эстрогенов отмечалось уменьшение проявлений депрессии (Dennis C.L. et al., 2008). Наш опыт монотерапии эстрогенами при резистентной депрессии у женщин был не очень успешным.

Сочетание эстрогенов с антидепрессантами дает более значимые результаты. В нескольких исследованиях, проведенных в 1985 г., не обнаружено дополнительного преимущества сочетания эстрогенов с ТЦА при депрессии у женщин. Тем не менее опубликовано клиническое наблюдение усиления эффекта антидепрессанта контрацептивами для перорального приема при резистентной депрессии (Sherwin B.B., 1991). Помимо этого, женщины в постменопаузе могут лучше отвечать на флуоксетин, если они принимают гормональную заместительную терапию, в сравнении с пациентками, не получавшими флуоксетин (Schneider L.S. et al., 1997, 2001).

При назначении эстрогенов женщинам с аффективными расстройствами необходимо учитывать некоторые потенциальные риски. Эстрогены способны индуцировать быстрые циклы у некоторых женщин с БАР, тогда как прогестерон, напротив, может подавлять быстрые циклы. Помимо этого, применение эстрогенов повышает риск тромбофлебита, а также рака молочной железы, шейки и тела матки. К сожалению, у некоторых женщин прогестерон вызывает депрессию. Эстрогены также повышают биодоступность и концентрацию в крови ТЦА. Таким образом, иногда требуются более низкие дозы ТЦА, когда к терапии добавляют эстрогены.

В настоящее время рутинное сочетание эстрогенов с антидепрессантами не рекомендуется. Тем не менее для некоторых женщин с резистентной послеродовой или постменопаузальной депрессией такое сочетание может быть полезным. Дозы конъюгированных эстрогенов, использовавшиеся в исследованиях с положительными результатами, преимущественно варьировали от 5 до 25 мг/сут. Тем не менее риск при длительном применении высоких доз эстрогенов в рамках монотерапии, возможно, слишком велик, чтобы оправдать применение этого подхода при нетяжелой депрессии.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – стероидный предшественник андрогенов и эстрогенов, который стал очень популярным безрецептурным препаратом для лечения дисфории (Dehydroepiandrosterone, 1996). В ряде контролируемых исследований показано, что ДГЭА в дозах 50–100 мг/сут. улучшает показатели физического и психологического благополучия у женщин в возрасте 40–70 лет. В раннем исследовании обнаружено, что ДГЭА в дозе до 90 мг/сут. более эффективен для усиления действия стандартных антидепрессантов, чем плацебо (Wolkovitz O.M. et al., 1997). Сходным образом, получены некоторые доказательства значительного превосходства ДГЭА над плацебо при монотерапии дистимии (Bloch M. et al., 1999). В нескольких исследованиях также показано, что ДГЭА эффективен при депрессивных симптомах в среднем возрасте (Schmidt P.J. et al., 2005), а также при заболеваниях, связанных с ВИЧ (Rabkin J.G. et al., 2006).

Тем не менее проблема состоит в том, что ДГЭА является не простой пищевой добавкой, а представляет собой прогормон надпочечников. Иногда при его применении наблюдаются андрогенные эффекты, в том числе необратимая потеря волос, гирсутизм и понижение тембра голоса. Помимо этого, высказываются опасения, что ДГЭА может ускорять рост опухолей, поскольку многие злокачественные опухоли, в том числе молочной железы, эндометрия и простаты, чувствительны к гормонам. В связи с этим необходимы данные об эффектах длительного применения ДГЭА. Мы призываем к осторожному применению ДГЭА до того, как будут выполнены дополнительные исследования.

В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что тестостерон в виде геля эффективен при резистентной депрессии у мужчин (Pope H.G.Jr et al., 2003). В этом 8-недельном исследовании участвовали мужчины с низким или пограничным уровнем тестостерона. В предыдущем исследовании тестостерон внутримышечно не отличался от плацебо (Seidman S.N. et al., 2001). Сходным образом, в более позднем исследовании S.N.Seidman и соавт. (2005) у пациентов с резистентной к СИОЗС депрессией также не обнаружено преимущества внутримышечного введения тестостерона в сравнении с инъекциями плацебо. В целом благоприятное влияние тестостерона на течение депрессии наиболее отчетливо проявляется у мужчин с гипогонадизмом и, возможно, у мужчин пожилого возраста, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов с клинической картиной депрессии (Zarrouf F.A. et al., 2009). Наиболее значимым потенциальным последствием добавления тестостерона является повышение риска рака простаты, однако увеличение уровней других андрогенов и эстрогенов может иметь более важное значение для повышения вероятности рака простаты, чем добавление тестостерона (Raynaud J.P., 2006). Независимо от риска, связанного с простатой, на фоне тестостерона повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний и изменения резистентности к инсулину. Учитывая неизвестный риск, терапия тестостероном при депрессии у мужчин с нормальным уровнем тестостерона не представляется обоснованной.

Сочетание агонистов дофамина с антидепрессантами

В начале 1970-х годов R.N.Wharton и соавт. (1971) сообщили, что добавление метилфенидата повышало концентрацию ТЦА в крови за счет подавления микросомальной деградации ТЦА в печени (так же, как при конкурентном ингибировании антипсихотическими препаратами). Этот подход – один из возможных способов повышения концентрации ТЦА в крови без увеличения их дозы. Помимо этого, метилфенидат является психостимулятором и может быть эффективен в отношении анергии и психомоторной заторможенности при эндогенной депрессии. Тем не менее, как указано в главе 8, мы не рекомендуем добавлять метилфенидат для повышения концентрации ТЦА в плазме, поскольку этого можно добиться простым повышением дозы ТЦА. Врачи могут использовать метилфенидат с учетом его способности

повышать энергию, однако следует помнить о возможности повышения концентрации ТЦА в крови и, соответственно, риска развития побочных эффектов ТЦА при такой комбинации. В исследовании J.Fawcett и соавт. (1991) показано, что добавление пемолина или декстроамфетамина к ИМАО повышает эффективность терапии у пациентов с тяжелыми резистентными депрессиями. Несмотря на то что это сочетание было безопасным и не было сообщений о гипертонических кризах при его применении, приблизительно у 1 из 5 пациентов развивалась гипомания или мания.

Традиционные психостимуляторы до сих пор используются при резистентных к терапии депрессиях, сопутствующем расстройстве с дефицитом внимания и коморбидных соматических заболеваниях. Психостимуляторы могут повышать активность и улучшать концентрацию внимания при соматических заболеваниях и служат полезным дополнением к антидепрессантам большинства классов. Сочетание новейших антидепрессантов с подобными амфетамину препаратами изучено в меньшей степени. Сообщается об их способности усиливать эффект венлафаксина и СИОЗС. Однако недавно проведенное исследование показало, что лиздексамфетамин – препарат амфетамина, назначенный в качестве вспомогательного препарата больным резистентной депрессией, – не отличается по эффективности от плацебо.

Несколько новых типов антагонистов дофамина могут усиливать терапию при резистентных депрессиях. Например, агонист D_2- и D_3-рецепторов прамипексол (Мирапекс), который рекомендован FDA для лечения болезни Паркинсона, также изучался в терапии большой депрессии. В одном исследовании прамипексол отличался от плацебо в степени, сравнимой с флуоксетином (Corrigan M.H. et al., 2000). Мы находим его полезным в дозах до 1 мг/сут. в качестве дополнительного препарата к СИОЗС в некоторых случаях резистентной депрессии (DeBattista C., 1997). Помимо этого, прамипексол эффективен при синдроме беспокойных ног, в том числе вызванном СИОЗС (DeBattista C. et al., 2000). Позднее в двух небольших двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было обнаружено, что прамипексол эффективен при депрессии в рамках БАР (Goldberg J.F. et al., 2004; Zarate C.A. et al., 2004). По нашим данным, полученным в открытом исследовании, назначение ропиринола в качестве вспомогательного препарата в дозе 3–12 мг/сут. помогло почти половине из 72 пациентов, у которых не был получен достаточный ответ на лечение стандартным антидепрессантом (DeBattista C. et al., 2008). Эти результаты соответствуют результатам, полученным P.Cassano и соавт. (2005), назначавших ропиринол в дозе в среднем 1 мг/сут. для усиления терапии стандартными антидепрессантами. Побочные эффекты ропиринола обычно включают тошноту, головокружение и головную боль. К более редким побочным эффектам препарата относятся компульсивное поведение (в частности страсть к азартным играм) и зрительные галлюцинации. Вообще ропиринол в малых дозах лучше переносится, чем в больших, и доза 1 мг/сут. может оказаться вполне приемлемой, если дальнейшие исследования подтвердят ее эффективность.

Сочетание предшественников моноаминов с антидепрессантами

Добавление аминокислот к антидепрессантам основано на предположении о том, что присутствие в диете предшественников моноаминов может способствовать восполнению дефицита функции моноаминергической системы. Фенилаланин – предшественник дофамина и норадреналина; триптофан в конечном итоге превращается в серотонин (5-НТ). Эти аминокислоты добавлялись к ИМАО, ТЦА и СИОЗС при лечении резистентной депрессии с переменным успехом. «Ньюкаслский коктейль», который применялся при резистентной депрессии, содержал сочетание кломипрамина или фенелзина, солей лития и триптофана (Montgomery S.A., 1991). Такая комбинация считается эффективной, но связана с риском серотонинового синдрома. Доза триптофана для усиления терапии составляет 2–6 г/сут. Фенилаланин применялся как дополнение к терапии в дозе от 500 мг/сут. до 5 г/сут. На нас не произвели сильного впечатления результаты усиления терапии фенилаланином. Сходный метод состоит в добавлении инозитола – предшественника важного внутриклеточного вторичного мессенджера в системе фосфоинозитола. Система фосфоинозитола может иметь большое значение в реализации эффектов лития и различных антидепрессантов. В небольшом двойном слепом исследовании J.Levine и соавт. (1995) установлено, что инозитол в дозе 6 г 2 раза в день может быть эффективнее плацебо в лечении большой депрессии. Тем не менее в наблюдательном исследовании не удалось обнаружить отличия инозитола от плацебо при его назначении для усиления эффекта СИОЗС (Levine J. et al., 1999). В случаях депрессии в рамках БАР добавление 10–15 г инозитола к солям лития, вальпроату или карбамазепину так же эффективно (или неэффективно), как добавление ламотриджина или рисперидона (Nierenberg A.A. et al., 2006b). Тем не менее небольшие плацебо-контролируемые исследования не выявили достоверного превосходства этого препарата по эффективности перед плацебо при лечении депрессии у больных БАР (Eden Evins A. et al., 2006b), а у нескольких пациентов, особенно у тех, у кого исходно отмечалась повышенная раздражительность, состояние на фоне приема инозитола заметно ухудшилось. Однако небольшой клинический материал (всего 17 больных) не позволяет сделать определенных выводов.

Сочетания СИОЗС

Поскольку в настоящее время СИОЗС являются наиболее широко используемыми препаратами для лечения депрессии, множество препаратов применялось в комбинации с СИОЗС при резистентных депрессиях. Соли лития и тиреоидные гормоны часто назначаются для усиления эффекта СИОЗС, однако некоторые другие препараты также могут быть полезными в этом качестве (см. табл. 9–1).

Бупропион относится к препаратам, которые наиболее часто применяются для усиления терапии в современной клинической практике. В нескольких

исследованиях показано, что бупропион, как норадренергически-дофаминергический препарат, может усиливать антидепрессивный эффект СИОЗС и венлафаксина (Bodkin J.A. et al., 1997; Fatemi S.H. et al., 1999; Kirsch M.A., Louie A.K., 1999). Мы изучали целесообразность добавления бупропиона с постепенным высвобождением (Веллбутрин SR) к СИОЗС и считаем его удобным и хорошо переносимым методом повышения эффекта антидепрессантов (DeBattista C. et al., 2003). Поскольку все препараты бупропиона в настоящее время являются дженериками, мы стали чаще назначать бупропион XL в связи с тем, что его нужно принимать 1 раз в сутки, что удобнее для больных. Мы назначаем бупропион в дозе 150 мг, а затем в течение 2 нед. повышаем дозу до 300 мг. Тем не менее пока не проводилось качественных двойных слепых исследований, которые подтвердили бы эффективность этого подхода, и истечение срока действия патента снижает вероятность того, что это исследование будет завершено. В наиболее крупном исследовании бупропиона в качестве дополнительной терапии, выполненном в рамках открытого, но рандомизированного исследования STAR*D, показано, что в соответствии с показателями ремиссии применение бупропиона для усиления терапии циталопрамом приблизительно так же эффективно, как усиление буспироном (Trivedi M.H. et al., 2006; также см. гл. 3). Тем не менее бупропион превосходил буспирон по абсолютным изменениям показателей по одной из стандартных шкал депрессии (QID-SR-16), использовавшихся в исследовании STAR*D. Баллы этой шкалы улучшились на 25% в группе бупропиона и только на 17% в группе буспирона. Целевая доза бупропиона варьировала от 300 до 400 мг/сут., а буспирона – от 45 до 60 мг/сут.

Применение миртазапина для усиления антидепрессивной терапии СИОЗС оказалось весьма эффективным у некоторых пациентов. Ранее полученные результаты говорят об эффективности и хорошей переносимости сочетания венлафаксина или СИОЗС с миртазапином у некоторых пациентов с резистентной депрессией (Carpenter L.L. et al., 1999, 2002). В исследовании STAR*D добавление миртазапина к венлафаксину после 3 последовательных неэффективных курсов терапии было так же эффективно, как переход на ИМАО, но с лучшей переносимостью (McGrath P. J. et al., 2006). К сожалению, оба метода лечения были только умеренно эффективными при резистентной депрессии. Лишь 6,9% пациентов достигли ремиссии при переходе на транилципромин, тогда как при добавлении миртазапина к венлафаксину ремиссия отмечалась у 13,7% пациентов. По нашим наблюдениям, миртазапин в дозе 15–45 мг на ночь, возможно, более эффективен, чем тразодон, в контексте улучшения сна, редукции тревоги и депрессии.

В двух клинических испытаниях, последовавших за исследованиями бупропиона и миртазапина, был рассмотрен также вопрос о том, ускоряет ли комбинирование препаратов наступление клинического ответа и ремиссии. В одном из этих испытаний (CoMED) сравнивали эффективность добавления бупропиона к терапии эсциталопрамом в самом ее начале с лечением только эсциталопрамом и комбинацией венлафаксина с миртазапином у больных

рекуррентной или хронической депрессией (Rush A.J. et al., 2011). Достоверной разницы в ответе на терапию и в наступлении ремиссии между указанными тремя группами пациентов не было выявлено. Во втором исследовании сравнивали эффективность добавления миртазапина к терапии флуоксетином, венлафаксином или бупропионом с самого ее начала с монотерапией флуоксетином. Все три комбинации препаратов оказались более эффективными, чем лечение только флуоксетином (Blier P. et al., 2010).

Мы опубликовали результаты плацебо-контролируемого исследования, в котором атомоксетин использовался как дополнение к сертралину у пациентов, резистентных к монотерапии сертралином. В этом исследовании не было обнаружено отличия атомоксетина от плацебо (Michelson D. et al., 2006).

Модафинил – препарат, который предотвращает засыпание при нарколепсии (Ferraro L. et al., 1997). Он не провоцирует злоупотребления и не вызывает гемодинамических побочных эффектов, свойственных психостимуляторам. Нами установлено, что модафинил в дозе 100–200 мг утром в сочетании с СИОЗС хорошо переносится и уменьшает слабость и сонливость при депрессии (DeBattista C. et al., 2003, 2004; Fava M. et al., 2007). Если препарат действует, то его эффект развивается быстро, в течение первых 2 нед. Модафинил обычно хорошо переносится в сочетании с СИОЗС. Побочные эффекты модафинила, например головная боль, тошнота и тревога, обычно легкие и легко корректируются.

В моделях у животных сочетание флуоксетина с дезипрамином вызывало выраженное и быстрое уменьшение количества постсинаптических β-адренорецепторов (Baron B.M. et al., 1988), что свидетельствует об эффективности такой комбинации. Это подтверждается в некоторых клинических сообщениях (Nelson J.C., Price L.H., 1995; Weilburg J.B. et al., 1989). J.C. Nelson и соавт. (2004) в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что вероятность достижения ремиссии при лечении больных депрессией комбинацией дезипрамина и флуоксетина была значимо выше, чем при лечении каждым из этих препаратов в отдельности. Тем не менее следует крайне аккуратно дозировать ТЦА, поскольку СИОЗС замедляют метаболизм ТЦА в печени за счет конкурентного ингибирования изофермента 2D6 цитохрома P450 и других изоферментов цитохрома P450 (см. гл. 3), что может привести к повышению концентрации ТЦА и усилению их побочных эффектов (Aranow R.B. et al., 1989; Bell I.R., Cole J.O., 1988). Если ТЦА добавляют пациенту, который уже получает СИОЗС, следует начинать прием ТЦА с низких доз: 25 мг/сут. нортриптилина или 50 мг/сут. имипрамина с дальнейшим повышением дозы каждые 3 дня в зависимости от переносимости до целевой дозы 75 мг/сут. нортриптилина или 150–300 мг/сут. имипрамина. Следует контролировать концентрацию ТЦА в плазме, а также регистрировать ЭКГ до лечения и в динамике на фоне терапии. При добавлении СИОЗС к ТЦА мы рекомендуем сначала постепенно снизить дозу ТЦА до 100 мг/сут. нортриптилина или 150 мг/сут. имипрамина и следить за концентрацией препаратов в крови. Концентрацию ТЦА следует определять до и после снижения дозы, а также после начала приема СИОЗС.

Тразодон часто безопасен и эффективен в качестве снотворного препарата при бессоннице, вызванной флуоксетином. Используя такой метод, мы наблюдали случаи, когда добавление тразодона к флуоксетину способствовало редукции депрессии. В одном исследовании (Nierenberg A.A. et al., 1994) обнаружено, что тразодон в дозе 100 мг на ночь корректирует вызванную флуоксетином и бупропионом бессонницу у 10 из 15 пациентов. При использовании тразодона для купирования вызванной препаратами бессонницы его дозы варьируют от 25 до 300 мг. Литература об усилении эффекта флуоксетина тразодоном ограниченна. В одном исследовании (Nierenberg A.A. et al., 1992) тразодон усиливал эффект флуоксетина у 3 из 8 пациентов. Сочетание тразодона и СИОЗС в целом хорошо переносится и эффективно, однако требует дальнейшего изучения. Чтобы усилить эффект и уменьшить нежелательные явления, СИОЗС сочетают с препаратами, которые действуют на серотониновые рецепторы (5-HT_{1A}). A.A.Nierenberg и P.E.Keck (1989) сообщили также о применении тразодона для устранения инсомнии, ассоциированной с терапией ИМАО.

В открытых исследованиях, в том числе в работе R.T.Joffe и D.R.Schuller (1993), показано, что буспирон, частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов, усиливает антидепрессивные эффекты флуоксетина. Дозы буспирона от 5 до 50 мг/сут. в этих исследованиях были достаточными для развития полного эффекта у большинства пациентов с недостаточным ответом или с отсутствием ответа на монотерапию флуоксетином. С другой стороны, в двойных слепых исследованиях не удалось доказать преимущества добавления буспирона к флуоксетину при лечении обсессивно-компульсивного расстройства. В двойных слепых исследованиях усиления терапии СИОЗС с помощью буспирона при резистентных депрессиях получены неоднозначные результаты; в одном исследовании показано преимущество буспирона перед плацебо (Bouwer C., Stein D.J., 1997), тогда как в другом получены отрицательные результаты (Landén M. et al., 1998). Как указано выше, буспирон был сопоставим по эффективности с бупропионом в усилении эффекта СИОЗС в испытании STAR*D (Trivedi M.H. et al., 2006). Поскольку буспирон оказывает относительно немного нежелательных эффектов в сравнении с другими потенциальными препаратами для усиления эффекта антидепрессантов, его следует иметь в виду при резистентных депрессиях. Вероятно, курс буспирона продолжительностью 4–6 нед. в дозе 30–60 мг/сут. достаточен, чтобы определить эффективность его сочетания с СИОЗС. Помимо этого, буспирон способен корректировать вызванную СИОЗС половую дисфункцию, как сообщалось в главе 3. Тем не менее буспирон не произвел на нас большого впечатления ни как средство усиления терапии, ни как корректор половой дисфункции.

Другой метод усиления терапии СИОЗС – применение пиндолола, β-блокатора, который также обладает свойствами антагониста 5-HT_{1A}-рецепторов. В двух открытых исследованиях (Artigas F. et al., 1994; Blier P., Bergeson R., 1995) показано, что пиндолол потенцирует эффект антидепрессантов. В обоих исследованиях пиндолол в дозе 2,5 мг 3 раза в день ускорял

начало действия антидепрессантов и позволял добиться эффекта у абсолютного большинства пациентов, резистентных к предыдущей терапии. В каждом из исследований несколько пациентов были исключены из-за усиления раздражительности. Дальнейшие исследования по усилению действия СИОЗС пиндололом показали, что, помимо ускорения ответа на терапию, добавление пиндолола при острой симптоматике делает ответ более длительным по сравнению с монотерапией СИОЗС. По данным одного исследования, при вспомогательной терапии пиндололом у 70% пациентов ответ на терапию сохранялся до исчезновения острой симптоматики, в то время как столь устойчивый ответ при лечении только флуоксетином был отмечен лишь у 40% пациентов (Portella M.J. et al., 2009). Аналогичные результаты с получением стойкого ответа при добавлении пиндолола отмечены и при депрессии у больных БАР (Geretsegger C. et al., 2008). Однако остается неясным, снижает ли вероятность наступления рецидива более быстрый и сохраняющийся длительное время ответ на терапию при усилении ее пиндололом. Этот вопрос пока не изучен. Пиндолол может усиливать серотонинергический тонус за счет действия на соматодендритические ауторецепторы.

Несколько лет назад мы пробовали применять пиндолол для усиления терапии СИОЗС, но результаты в лучшем случае были неоднозначными. В 3 из 6 выполненных на сегодняшний день контролируемых испытаниях усиления эффекта пиндололом получены положительные результаты, тогда как в остальных 3 испытаниях применение пиндолола было безуспешным (McAskill R. et al., 1998). Мы отказались от его назначения, так как у больных с резистентной депрессией эффект от него был несущественный.

Предпринимались также попытки назначать больным шизофренией (см. далее в этой главе «Другие стратегии усиления терапии») и тревожными расстройствами глутаматергический препарат D-циклосерин в качестве вспомогательного препарата (в сочетании с поведенческой терапией). Недавно выполненное исследование, включавшее 26 пациентов, показало, что D-циклосерин в больших дозах (1000 мг/сут.), значительно превышающих дозы при лечении тревожных расстройств, достоверно превосходит плацебо в качестве препарата, усиливающего ответ на лечение антидепрессантами (Heresco-Levy U. et al., 2013). Он может вызывать возбуждение и в комбинации с другими препаратами (например, с СИОЗС) обычно назначается в более высоких дозах. Относительно недавно в крупном клиническом исследовании ламотриджин, назначаемый в дозе 400 мг/сут. в качестве усиливающего препарата при большом депрессивном расстройстве, не отличался по эффективности от плацебо (Barbee J.G. et al., 2011).

L-метилфолат является кофактором в синтезе моноаминов. Депрессия ассоциируется с низким уровнем фолатов в сыворотке крови и в ЦНС. Из этого следует, что прием фолиевой кислоты или метилфолата в качестве вспомогательного средства может сыграть определенную роль в лечении депрессии. Исследования эффективности метилфолата при депрессии до выхода в свет последнего издания нашей книги были ограничены и в основном они были открытыми; контролируемых исследований было

лишь несколько. Так, P.S.Godfrey и соавт. (1990) показали, что добавление метилфолата в дозе 15 мг к ТЦА у больных депрессией, у которых уровень фолатов в эритроцитах был снижен, вызвало более выраженное улучшение состояния больных при оценке через 6 мес., чем при лечении только ТЦА. Аналогично, J.E.Alpert и соавт. (2002) в открытом исследовании на 22 пациентах обнаружили, что добавление фолиновой кислоты к терапии СИОЗС, которая оказалась неэффективной при длительности лечения по меньшей мере 4 нед., вызвало достоверное, хотя и весьма умеренное клиническое улучшение. Относительно недавно G.I.Papakostas и соавт. (2012) выполнили два контролируемых исследования. В более крупном разница при сравнении с плацебо отсутствовала. В исследовании с меньшим количеством пациентов разница оказалась статистически достоверной. В дальнейшем эта группа авторов сообщила о биомаркерах, с помощью которых можно предсказать ответ на терапию; они включают генетические маркеры метаболизма фолатов (Papakostas G.I. et al., 2014). Подход этих авторов вызывает интерес. L-метилфолат обычно хорошо переносится пациентами, а его побочные эффекты не отличаются от таковых плацебо. Метилфолат может снижать уровень одновременно принимаемых противосудорожных препаратов, включая вальпроат и карбамазепин, что может потребовать коррекции дозы этих препаратов

Согласно нескольким сообщениям, добавление клоназепама к СИОЗС обеспечивает более быстрый эффект при паническом расстройстве или большой депрессии. В исследовании W.T.Smith и соавт. (1998) клоназепам в дозе 0,5–1,0 мг на ночь первые 3 недели терапии флуоксетином оказывает успокаивающий эффект и ускоряет эффект антидепрессанта. В другом исследовании (Goddard A.W. et al., 2001) клоназепам в дозе до 1,5 мг на ночь ускорял эффект сертралина при паническом расстройстве. Относительно недавно ретроспективный анализ контролируемого исследования показал, что у пациентов, принимающих клоназепам в сочетании с флуоксетином, вероятность наступления ремиссии значимо выше, чем у пациентов, которые принимают только флуоксетин (Papakostas G.I. et al., 2010).

Сочетание антипсихотиков с антидепрессантами

Сочетание антидепрессантов и антипсихотиков применяется при лечении как психотических, так и непсихотических депрессий. Психотические депрессии наблюдаются примерно у 25% госпитализированных пациентов с большой депрессией и хуже поддаются терапии только антидепрессантами, чем непсихотическая депрессия. Согласно полученным данным, за исключением амоксапина, который химически сходен с антипсихотиком локсапином, для эффективного лечения психотической депрессии, возможно, требуется сочетание антипсихотика и антидепрессанта. Тем не менее в некоторых исследованиях показано, что монотерапия СИОЗС и новейшими препаратами может быть также эффективна при психотической депрессии (Wijkstra J. et al., 2006; Zanardi R. et al., 2000). Помимо этого, при шизофрении или шизоаффек-

Таблица 9–2. Готовые сочетания с антидепрессантами: названия, формы выпуска, дозировки, дозы

Международное название	Торговое название	Формы выпуска и дозировки, мг[a]	Дозы[b]
Хлордиазепоксид + амитриптилин	–[c]	Таблетки: 5+12,5, 10+25	От 3 до 6 таблеток 10+25 мг
Перфеназин + амитриптилин	–[c]	Таблетки: 2+10, 2+25, 4+10, 4+25, 4+50	От 2+25 мг 3 раза в день до 4+50 мг 4 раза в день
Оланзапин + флуоксетин	Симбиакс	Капсулы: 3+25, 6+25, 6+50, 12+25, 12+50	

[a] Дозировки в данной форме выпуска представляют количество первого и второго составляющего соответственно.

[b] Дозы приведены для взрослых; некоторым пациентам могут требоваться более низкие дозы.

[c] Выпускается только в форме дженериков.

тивном расстройстве часто развиваются депрессивные эпизоды, при которых может потребоваться добавление антидепрессанта к антипсихотикам.

В большинстве исследований психотической депрессии изучалось сочетание ТЦА с типичными антипсихотиками. Для лечения психотических и тревожных депрессий выпускается комбинированный препарат амитриптилин + перфеназин в готовой фасовке. Эта комбинация выпускалась под двумя торговыми названиями (Триавил и Этрафон), однако оба препарата были сняты с производства. В настоящее время выпускаются различные сочетания и дозировки, обозначаемые по дозе каждого препарата в таблетке (табл. 9–2); доза перфеназина указывается первой. Например, капсула 2 + 25 содержит 2 мг перфеназина и 25 мг амитриптилина. Такие сочетания нейролептик + ТЦА широко применялись в США и в основном назначались врачами первичной помощи. Тем не менее опытные психофармакологии рекомендуют назначение каждого препарата отдельно для возможности гибкого дозирования.

Новый комбинированный препарат OFC, или Симбиакс, выпускается в таблетках, содержащих оланзапин и флуоксетин. Симбиакс был первым препаратом, одобренным для лечения депрессии у больных БАР (в 2003 г.) (см. гл. 5 «Нормотимики»), а также первым препаратом, разрешенным для лечения резистентной депрессии (в 2009 г.). В контролируемом исследовании 853 пациентов, которые получали только оланзапин, плацебо или OFC (от 6 мг + 25 мг до 12 мг + 50 мг), как OFC, так и оланзапин были эффективнее плацебо. OFC действовал быстрее и был более эффективен, чем оланзапин (Keck P.E., 2002).

АВП со свойствами антагонизма серотониновых рецепторов типа 2С (5-HT_{2C}) может быть полезным дополнением к СИОЗС. В исследованиях на крысах показано, что комбинация оланзапина и СИОЗС может увеличивать высвобождение дофамина в префронтальной области. С 2003 г. появляются данные о том, что АВП усиливают действие антидепрессантов;

в настоящее время они являются единственными препаратами, одобренными FDA для применения в качестве вспомогательной терапии при лечении депрессии (подробнее об этом см. гл. 4 «Антипсихотики»). Арипипразол в качестве вспомогательного препарата для лечения монополярной депрессии был одобрен в 2007 г., а комбинированный препарат OFC – в 2009 г. для лечения больных, у которых терапия по меньшей мере двумя стандартными антидепрессантами оказалась неэффективной. На сегодняшний день для лечения резистентной депрессии FDA одобрен также кветиапин. Хотя формулировки о показаниях, приведенные в заключениях FDA по АВП несколько отличаются, в целом исследованные препараты оказались эффективными при резистентной депрессии, но пока не ясно, каков оптимальный режим их назначения и какой должна быть продолжительность лечения. Учитывая метаболические побочные эффекты, появление ЭПС и высокую стоимость, представляется оправданной постепенная отмена АВП у больных, которые получают комбинированную терапию этими препаратами в течение по меньшей мере 3–6 мес. Наш опыт позволяет считать, что у многих больных, успешно пролеченных комбинацией антидепрессантов и АВП, после достижения стабильного состояния АВП можно отменить. Однако нет данных о том, снижает ли комбинированная терапия риск обострения (или рецидива) и превосходит ли вероятность появления побочных эффектов этот риск. У некоторых больных прекращение лечения АВП быстро приводит к возникновению рецидива. Так что решение о прекращении терапии АВП после достижения клинического эффекта следует в каждом случае принимать индивидуально, обсудив его с пациентом.

Мы применяли все атипичные антипсихотики для усиления эффекта терапии небредовых депрессий с различным успехом. При тревожной ажитированной депрессии часто оказывается эффективным добавление оланзапина в дозе 5–15 мг/сут. или кветиапина в дозе 100–200 мг/сут. При более выраженной заторможенности или опасениях, связанных с прибавкой массы тела, возможно успешное добавление арипипразола в дозе 10–15 мг/сут.

Другие сочетания с ТЦА

Одна из наиболее спорных комбинаций – сочетание ТЦА с ИМАО. Несмотря на противопоказания в инструкциях, такое сочетанное применение может быть относительно безопасным и, иногда, эффективным в случаях неэффективности монотерапии ИМАО и ТЦА. Как указано в главе 3, сочетание ИМАО с симпатомиметическими препаратами может привести к гипертоническим кризам. Поскольку ТЦА влияют на симпатическую систему, такая осторожность оправданна. В прошлом опасения, связанные с этим сочетанием, в основном объяснялись несколькими случаями смерти в результате комбинированной передозировки этих препаратов. Тем не менее передозировка ТЦА и ИМАО в отдельности также может быть смертельной.

В отличие от ранних сообщений, некоторые врачи утверждают, что комбинация ТЦА и ИМАО может обеспечить уникальный эффект. Тем не менее

в двойных слепых сравнительных исследованиях ТЦА, ИМАО и их комбинации при нерезистентной депрессии не обнаружено каких-либо дополнительных преимуществ сочетанного применения этих препаратов. Отсутствие преимуществ комбинации ИМАО с ТЦА может быть связано с низкими дозами обоих препаратов (например, 45 мг фенелзина и 150 мг амитриптилина).

Некоторые исследователи сообщают об эффективности сочетанного использования более высоких доз обоих препаратов обоих классов. Мы также наблюдали положительные результаты лечения у некоторых пациентов. Тем не менее можно выделить несколько важных аспектов, связанных с безопасностью комбинации ИМАО и ТЦА:

1. Наиболее безопасно начинать прием двух препаратов одновременно. Добавление ТЦА к ИМАО значительно более опасно, чем добавление ИМАО к ТЦА.
2. Кломипрамин в сочетании с ИМАО (особенно транилципромином) значительно чаще вызывает серотониновый синдром, чем другие ТЦА. Этого сочетания следует избегать. M. Lader из Великобритании (при личном общении в 1988 г.) рекомендует выдерживать интервал 4 нед. при замене ИМАО на кломипрамин и наоборот.
3. Считается, что среди ТЦА амитриптилин и тримипрамин лучше всего сочетаются с ИМАО, т.е. реже всего провоцируют гипертонические кризы и, возможно, серотониновые синдромы. Убедительных доказательств этого предположения пока нет, однако получены данные, которые свидетельствуют в его пользу.
4. Фенелзин и изокарбоксазид реже всего вызывают нежелательные эффекты, чем транилципромин, который может оказывать подобное амфетамину действие.

Старый комбинированный препарат Лимбитрол, содержащий ТЦА амитриптилин и бензодиазепин хлордиазепоксид (см. табл. 9–2), появился в США в 1980 г., но производство оригинального препарата было прекращено, и в настоящее время этот комбинированный препарат доступен только в форме дженерика. Он одобрен FDA для лечения коморбидной тревоги и депрессии. Численное обозначение дозы аналогично Триавилу, который так же в настоящее время доступен только в форме дженерика. Лимбитрол 10–25 содержит 10 мг хлордиазепоксида и 25 мг амитриптилина. Препарат также выпускается в дозировке 5 мг + 12,5 мг (см. табл. 9–2). Рекомендованная начальная доза для взрослых – 3 или 4 таблетки 10 мг + 25 мг в день, максимальная суточная доза составляет 6 таблеток. Для пожилых рекомендуемая начальная доза – 1 таблетка 5 мг + 12,5 мг 3–4 раза в день. Несмотря на то что в соответствии с данными предшествующих исследований хлордиазепоксид при монотерапии не является эффективным антидепрессантом, показано, что его добавление к ТЦА уменьшает тревогу и улучшает сон (в течение первых 2 недель), а также комплаентность пациентов. Тем не менее в опубликованных исследованиях не обнаружено стойкого дополнительного эффекта после первых 4–5 недель терапии. По возможности врачам, которые применяют такой Лимбитрол в начальном периоде лечения, следует рас-

смотреть возможность перехода на прием этих препаратов по отдельности и со временем постепенно отменить бензодиазепин. В настоящее время Лимбитрол применяется редко, поскольку седативный эффект хлордиазепоксида усиливает седацию, связанную с амитриптилином. Многим пациентам, принимающим амитриптилин, не требуется добавление бензодиазепина. Таким образом, преимущество Лимбитрола в простоте применения может быть меньше, чем недостатки препарата. Другие бензодиазепины, например лоразепам и алпразолам, часто добавляют к ТЦА для купирования сопутствующей ажитации или панических атак за несколько недель до того, как начинают действовать ТЦА.

Стратегии усиления терапии при биполярном аффективном расстройстве

Сочетание двух и более нормотимиков

Монотерапия солями лития в 1970-х годах была стандартной формой лечения депрессии при БАР, однако появление большого числа новых препаратов и недостаточная эффективность солей лития у многих больных послужили основанием для полифармакотерапии несколькими препаратами, которая стала стандартной у многих, если не у большинства, больных БАР. При рефрактерной мании соли лития можно сочетать с антиконвульсантами. Получены проспективные данные по применению этого сочетания; тем не менее в ряде исследований показано, что комбинация соли лития и карбамазепина эффективна у пациентов, которые не отвечают на эти препараты по отдельности (см. гл. 5 «Нормотимики»). По данным одного проспективного рандомизированного исследования (Juruena M.F. et al., 2009), как карбамазепин, так и окскарбазепин эффективно устраняли остаточные симптомы БАР, которое не поддавалось монотерапии солями лития. Примечательно, что у больных с остаточными симптомами мании и депрессии окскарбазепин в умеренной дозе 210 мг/сут., принимаемый в течение 8 нед., был всегда эффективнее карбамазепина. В ретроспективных обзорах чаще обнаруживалось, что сочетание солей лития и карбамазепина эффективно и оказывает синергическое действие (Lipinski J.F., Pope H.G.Jr, 1982; Peselow E.D. et al., 1994). Однако по крайней мере в одном ретроспективном исследовании (Fritze J. et al., 1994) не обнаружено какого-либо преимущества комбинации солей лития и карбамазепина при БАР. Также получены доказательства того, что сочетание солей лития с карбамазепином может быть особенно эффективно при БАР с быстрыми циклами. Сочетание солей лития и карбамазепина хорошо переносится. Согласно одному клиническому наблюдению, возможно повышение риска дисфункции синусового узла (Steckler T.L., 1994), однако этот эффект наблюдается редко. Помимо этого, сочетание солей лития и карбамазепина может оказывать кумулятивный противотиреоидный эффект (Kramlinger K.G., Post R.M., 1990). Не получено каких-либо доказательств повышенной нейротоксичности или нарушений

состава крови при данной комбинации. Схема дозирования солей лития и карбамазепина должна соответствовать таковой при назначении каждого препарата в отдельности.

При БАР соли лития обычно назначают в комбинации с вальпроатом. Больные, у которых на фоне терапии солями лития появлялись симптомы мании или депрессии, часто отвечали на дополнительное назначение вальпроата. Однако проведенных проспективных исследований комбинации препаратов недостаточно. Натуралистические исследования показали, что при острой мании и смешанном расстройстве добавление вальпроата к литию, принимаемому в дозе 0,6 мэкв/л, повышает вероятность достижения эффекта (Muti M. et al., 2013), а такие факторы, как женский пол, эпизод злоупотребления психоактивными веществами незадолго до назначения терапии и позднее начало депрессивного эпизода являются предикторами слабого ответа на вспомогательную терапию вальпроатом у больных, получающих соли лития (Gao K. et al., 2010). Хотя вальпроат при БАР с быстрой цикличностью оказался более эффективным, чем соли лития, контролируемые исследования не всегда подтверждали это (Calabrese J.R. et al., 2005), и эффект при назначении вальпроата в дополнение к солям лития может оказаться таким же, как при назначении только солей лития (Kemp D.E. et al., 2009). Наиболее крупное рандомизированное исследование комбинации вальпроата и солей лития у больных БАР типа I (BALANCE Investigators and Collaborators, 2010) показало, что такая комбинация в предупреждении рецидива не более эффективна, чем только соли лития, но достоверно эффективнее, чем монотерапия вальпроатом. Сочетание солей лития и вальпроата, по-видимому, хорошо переносится, и для его эффективности требуется достижение адекватной концентрации в крови обоих препаратов. Иногда вальпроат сочетают с карбамазепином, если соли лития плохо переносятся или неэффективны. Опубликованы единичные сообщения о том, что это сочетание может быть эффективным. Тем не менее вальпроат и карбамазепин конкурируют в процессе печеночного метаболизма, что повышает риск гепатотоксичности карбамазепина. По этой причине некоторые клиницисты считают сочетание вальпроата и карбамазепина противопоказанным. По нашему опыту, такую комбинацию можно безопасно использовать при тщательном наблюдении за концентрацией в крови обоих препаратов и своевременной коррекции дозы.

Как сообщалось в главе 5, другие антиконвульсанты, например габапентин, топирамат и ламотриджин, иногда сочетают с солями лития и дивальпроексом натрия при резистентном БАР. Как и другие лекарственные сочетания при БАР, комбинации солей лития или вальпроата с новейшими антиконвульсантами мало изучены. Комбинация габапентина и солей лития при лечении БАР не всегда была эффективной. Первые небольшие исследования показали, что габапентин, возможно, помогает устранить депрессивные симптомы при добавлении к проводимой терапии (Ghaemi S.N. et al., 1998; Perugi G. et al., 1999; Young L.T. et al., 1999). Кроме того, единственное на сегодняшний день двойное слепое исследование габапентина как уси-

ливающего препарата (Vieta E. et al., 2006) показало, что при добавлении его к стандартным нормотимикам умеренно снижается риск рецидива. Очевидно, комбинация габапентина со стандартными нормотимиками хорошо переносится и эффективна при тревоге и возбуждении у больных БАР, хотя она, по-видимому, неэффективна при острой мании или депрессии. Мы обычно применяем габапентин в дозе 900–1200 мг/сут. в качестве дополнения к основной схеме терапии и не рекомендуем монотерапию габапентином при БАР.

Ламотриджин эффективен в предупреждении эпизодов депрессии у больных БАР, и комбинация его с нормотимиками, возможно, даже оказывает более выраженное профилактическое действие. В контролируемом исследовании C. L. Bowden и соавт. (2012) показали, что комбинация ламотриджина и вальпроата в предупреждении эпизодов депрессии при БАР значимо более эффективна, чем использование одного только ламотриджина. Комбинацию ламотриджина с вальпроатом или карбамазепином труднее применять, чем сочетание с солями лития. Вальпроат удваивает концентрацию ламотриджина в крови и повышает риск сыпи, тогда как карбамазепин уменьшает концентрацию ламотриджина вдвое. Мы обнаружили, что ламотриджин в дозе от 50 до 200 мг/сут. в сочетании с солями лития особенно эффективен при депрессии в рамках БАР.

Топирамат может быть более эффективен в качестве дополнительного препарата, чем средства для усиления эффекта терапии. Добавление топирамата 50–200 мг к стандартной нормотимической терапии может скорректировать прибавку массы тела. В настоящее время не выяснено окончательно, способен ли топирамат усиливать нормотимические эффекты. Контролируемые исследования монотерапии топираматом больных БАР не дали положительных результатов.

Сочетание нормотимиков с антипсихотиками

Комбинация АВП и солей лития или вальпроата – пожалуй, наиболее часто применяемая комбинация при БАР независимо от фазы расстройства. Многие АВП одобрены FDA в качестве вспомогательных препаратов при терапии солями лития или вальпроатом при лечении острой мании и смешанных состояний. Комбинации оланзапина и флуоксетина (Симбиакс) и АВП кветиапина и луразидона одобрены для лечения острой депрессии у больных БАР. На момент написания данного руководства единственным вспомогательным препаратом, разрешенным для поддерживающей терапии, является кветиапин, назначаемый в комбинации с нормотимиками. Соли лития обладают в какой-то степени антидофаминергическим свойством, и у некоторых больных, принимающих соли лития в комбинации с антипсихотиками, возможна склонность к развитию ЭПС, особенно когда уровень лития в сыворотке крови высокий или становится токсическим. Также было высказано мнение, что соли лития повышают риск поздней дискинезии у больных, которые принимают также антипсихотики первого поколения. Однако повышает ли

литий на самом деле риск поздней дискинезии, вызываемой приемом антипсихотиков, пока не ясно. Как сообщалось ранее, лечение солями лития в комбинации с сильнодействующими антипсихотиками первого поколения не повышает риск нейротоксических эффектов.

Совокупный анализ 5 крупных контролируемых исследований комбинации АВП и солей лития или вальпроата T.A.Ketter и соавт. (2006) показал, что такая комбинация при острой мании на 20% превышает по эффективности монотерапию нормотимиками. Это примерно соответствует разнице в эффективности монотерапии нормотимиками или АВП и плацебо при лечении острой мании, что позволило авторам заявить о целесообразности назначения комбинации АВП с литием или вальпроатом при острой мании. С другой стороны, комбинация АВП и карбамазепина была менее эффективна. Так, назначение оланзапина в комбинации с карбамазепином в лечении острой мании не имеет каких-либо преимуществ перед монотерапией карбамазепином (Tohen M. et al., 2008). К тому же эта комбинация хуже переносилась больными, чем монотерапия карбамазепином.

Кветиапин в комбинации с вальпроатом или солями лития был одобрен в 2008 г. для поддерживающей терапии БАР типа I. У больных, у которых с помощью солей лития или вальпроата было достигнуто стабильное состояние, кветиапин, добавленный к терапии, значимо более эффективно, чем плацебо, предупреждал возникновение эпизодов как мании, так и депрессии при наблюдении в последующие 24 недели (Suppes T. et al., 2009). У пациентов, получающих комбинированную терапию, рецидивы БАР отмечены значительно реже (у 20%), чем у получающих монотерапию солями лития или вальпроатом (у 52%). Однако, как и ожидалось, комбинация кветиапина с солями лития или вальпроатом хуже переносилась, чем комбинация его с плацебо, чаще вызывала такие побочные эффекты, как увеличение массы тела, седация, и терапию такой комбинацией чаще приходилось отменять из-за побочных эффектов.

Луразидон был одобрен FDA в 2013 г. для монотерапии и в качестве вспомогательного препарата при лечении депрессии солями лития или вальпроатом у больных БАР. По данным регистрационного исследования, комбинация луразидона в терапевтической дозе (20–120 мг/сут.) с вальпроатом или солями лития при острой депрессии у больных БАР была значимо более эффективной, чем монотерапия каждым из этих нормотимиков (Loebel A. et al., 2014). Однако из этого исследования не ясно, является ли комбинированная терапия более эффективной по сравнению с монотерапией луразидоном.

В качестве вспомогательных препаратов при лечении больных БАР были исследованы также другие АВП, включая рисперидон (Geller B. et al., 2012; Ouyang W.C. et al., 2012), оланзапин (Katagiri H. et al., 2013), арипипразол (Woo Y.S. et al., 2011) и азенапин (Szegedi A. et al., 2012), которые при назначении в комбинации с нормотимиками, по-видимому, превосходят по эффективности монотерапию этими препаратами. Так, если у больного БАР, принимающего нормотимики, тем не менее, «прорвались» симптомы мании или депрессии, ему следует дополнительно начать принимать АВП.

Кроме того, комбинация АВП с нормотимиками часто более эффективна в предупреждении обострений и рецидивов, чем прием только нормотимиков.

Клозапин, по-видимому, является последним в ряду препаратов, рекомендуемых для лечения БАР, учитывая его токсичность и сложность применения. Как было отмечено в главе 5, у пациентов с резистентной депрессией часто отмечается ответ на терапию клозапином. Комбинация солей лития с клозапином характеризуется синергизмом этих препаратов. Однако такой синергизм имеет неоднозначные последствия. С одной стороны, у некоторых больных с резистентной формой заболевания, добавление к терапии клозапина вызывает появление ответа на нее. Кроме того, соли лития смягчают лейкопению, вызываемую клозапином (Adityanjee, 1995). С другой стороны, большинство описанных в настоящее время случаев злокачественного нейролептического синдрома ассоциировано с одновременным приемом нейролептиков с солями лития. Тем не менее у больных резистентной формой БАР вспомогательная или заместительная терапия клозапином остается важным ресурсом, который можно задействовать в случае отсутствия эффекта от терапии нормотимиками и антипсихотиками.

Сочетание нормотимиков с антидепрессантами

Для лечения депрессивной фазы БАР все еще часто применяют комбинацию антидепрессанта с нормотимиком. Однако целесообразность такой комбинации остается неясной. Как было отмечено в главе 4, в большинстве исследований комбинированная терапия антидепрессантом, добавленным к нормотимику, при депрессии у больных БАР не превосходила по эффективности плацебо. Так, в исследовании STEP-BD было показано, что при добавлении антидепрессанта к нормотимику нормализация настроения (эутимия) была достигнута у 23% больных БАР в течение 8 нед., в то время как при добавлении плацебо к нормотимику эутимия за такой же период была достигнута у 27% больных (Sachs G.S. et al., 2007). Также C.B.Nemeroff и соавт. (2001) не выявили каких-либо преимуществ имипрамина или пароксетина по сравнению с плацебо при добавлении их к солям лития при лечении депрессии у больных БАР. Однако больные с относительно низкой концентрацией лития в сыворотке крови (<0,8 мэкв/л), которые дополнительно получали антидепрессант, чувствовали себя лучше, чем пациенты, которые стали дополнительно принимать плацебо. Так что, если больные БАР плохо переносят высокие концентрации лития в сыворотке крови, им можно дополнительно назначить антидепрессант, уменьшив дозу солей лития.

Поскольку антидепрессанты, назначаемые в виде комбинированной терапии, плохо переносятся больными, возникает вопрос, целесообразно ли добавлять второй нормотимик к комбинации антидепрессанта и нормотимика при лечении БАР. В своем исследовании L.T.Young и соавт. (2000) попытались ответить на этот вопрос: 27 пациентов с депрессией в рамках БАР были рандомизированы в группы для присоединения пароксетина или второго

нормотимика (солей лития или вальпроата). В течение 6 нед. терапии стратегии обеспечивали редукцию депрессии, однако пациенты чаще отвечали на пароксетин, чем на нормотимик. Поскольку исследование было непродолжительным, вероятно, что добавление антидепрессанта может вызывать более неблагоприятные отдаленные эффекты, чем второй нормотимик. В то время как многие больные плохо переносят комбинацию антидепрессанта и нормотимика, некоторым пациентам она помогает. Мы наблюдали больных БАР, у которых отмена антидепрессанта вызывала ухудшение состояния. Поэтому, если больной хорошо переносит комбинированную терапию и она ему помогает, то ее целесообразно продолжать.

Из недостатков применения антидепрессантов при БАР следует отметить быструю смену циклов и переход в манию (Wehr T.A., Goodwin F.K., 1979; Wehr T.A. et al., 1988). Индуцирование быстрой цикличности в основном наблюдается при лечении ТЦА и, возможно, ИОЗСН, но не исключается и при приеме ИМАО, СИОЗС и других классов препаратов.

Ранее считалось, что бупропион с большей вероятностью вызывает быстрые циклы или смешанные состояния, однако зафиксированы лишь редкие случаи развития смешанных состояний или маний на фоне этого препарата. На основании ограниченных доступных данных мы чаще назначаем бупропион или СИОЗС при депрессивной фазе БАР, но не сразу используем норадренергические антидепрессанты, в частности ТЦА или ИОЗСН, дулоксетин, ребоксетин или венлафаксин. При индукции быстрых циклов антидепрессанты следует по возможности отменить и рассмотреть возможность комбинации нормотимиков с тиреоидными добавками или без них.

Нормотимики и омега-3-жирные кислоты

Омега-3- и омега-6-жирные кислоты – структурные компоненты жиров, так же как аминокислоты – структурные компоненты белков. В нескольких публикациях с начала 1990-х годов предполагалось, что аффективные заболевания могут быть связаны с дефицитом омега-3-жирных кислот. Например, у пациентов с наиболее тяжелой депрессией повышено соотношение арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот в сравнении с пациентами с менее тяжелой депрессией. В других исследованиях предполагалось, что при депрессии может быть снижено содержание омега-3-жирных кислот к мембране эритроцитов в сравнении с группой контроля (без депрессии). Более того, согласно некоторым данным, омега-3-жирные кислоты могут влиять на проведение нервных импульсов так же, как соли лития.

В предварительном двойном слепом исследовании показано, что пищевые добавки с омега-3-жирными кислотами в сочетании с психотропными средствами улучшали исход БАР (Stoll A.L. et al., 1999). В этом исследовании 30 пациентов с БАР были рандомизированы в группы для назначения 9,6 г/сут. омега-3-жирных кислот или оливкового масла (в качестве контроля) в течение 4 мес. В ходе исследования пациенты продолжали принимать стандартные

нормотимики. У пациентов, получавших омега-3-жирные кислоты, ремиссия была более длительной и полной, чем в группе плацебо. Результаты последующих исследований дополнительного применения омега-3-жирных кислот (как при БАР, так и при монополярной депрессии) не позволяют прийти к окончательным выводам (см. гл. 5).

В Кохрановском обзоре 5 контролируемых исследований, посвященных применению омега-3-жирных кислот при БАР, указывается, что доказательств благоприятного влияния пищевых добавок омега-3-жирных кислот на клиническое течение мании недостаточно, однако такие добавки уменьшают проявления депрессии у больных БАР (Montgomery P., Richardson A.J., 2008). Недавно проведенный метаанализ показал также, что употребление омега-3-жирных кислот редуцирует депрессивные симптомы как при большом депрессивном расстройстве, так и при депрессии, не соответствующей критериям большого депрессивного расстройства (Grosso G. et al., 2014).

Американская ассоциация психиатров придерживается позиции, что пищевые добавки омега-3-жирных кислот улучшают состояние больных с аффективными расстройствами, и рекомендует принимать по меньшей мере две порции жирных сортов рыбы (например, лососевых) в неделю или 1 г смеси эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Поскольку эти вещества безопасны и вызывают также другие полезные эффекты, мы считаем вполне обоснованным включить в схему лечения больных БАР омега-3-жирные кислоты. И хотя, как показывает наш опыт, резко выраженного улучшения добавки омега-3-жирных кислот не вызывают, тем не менее, негативное влияние их минимально. Один из нежелательных эффектов таких добавок состоит в том, что они снижают свертываемость крови и повышают риск кровотечения у предрасположенных к нему пациентов, в частности у принимающих антикоагулянты, включая НПВП. Детям и беременным женщинам не следует употреблять в пищу рыбу с особенно высоким содержанием ртути в ней (например, акулье мясо, скумбрию, рыбу-меч). Кроме того, FDA рекомендует употреблять не более 360 г рыбы в неделю с низким содержанием ртути, например консервированного тунца в нежирном соусе, лососевых, сайды, зубатки.

Стратегии усиления терапии при шизофрении

Сочетание двух антипсихотиков

Отношение к комбинированной терапии двумя или более антипсихотиками, называемой антипсихотической полифармакотерпией, обычно сдержанное, поскольку польза от такой терапии не доказана. В нескольких штатах США, в том числе Калифорнии, уменьшение количества антипсихотиков, назначаемых в качестве антипсихотической полифармакотерапии, является одной из задач практического здравоохранения. Чаще всего основанием для комбинированного применения антипсихотиков для лечения больных шизофренией бывает отсутствие достаточного эффекта от монотерапии. Чем раньше начинается болезнь, чем дольше она длится, тем чаще возникает

необходимость в госпитализации, чаще наблюдается проявление насилия как симптома шизофрении и тем более выражена связь этих особенностей с антипсихотической полифармакотерпией (Sagud M. et al., 2013).

Превосходит ли антипсихотическая полифармакотерпия монотерапию по эффективности, неясно. По данным одного метаанализа 19 клинических исследований, выполненных на сегодняшний день, антипсихотическая полифармакотерпия превосходит монотерапию по эффективности при лечении больных резистентной шизофренией (Correll C.U. et al., 2009). Однако интерпретировать эти исследования трудно в силу различий между ними в конечных точках и в препаратах, принимаемых больными. Наиболее изученным препаратом, назначаемым при комбинированной терапии, является клозапин.

Интуиция подсказывает целесообразность комбинации клозапина, который действует как слабый антагонист D_2-рецепторов, и антагониста D_2-рецепторов. Правильность такого предположения подтвердили результаты нескольких исследований, которые показали, что комбинация клозапина с арипипразолом или амисульпридом может оказаться более эффективной, чем монотерапия клозапином (Porcelli S. et al., 2012). В нескольких опубликованных клинических наблюдениях добавление рисперидона к клозапину было эффективным у некоторых пациентов с резистентной шизофренией (Morera A.L. et al., 1999). Тем не менее α-адренергические блокирующие свойства рисперидона могут вызывать неблагоприятные эффекты у некоторых пациентов, получающих клозапин, а добавление галоперидола может быть столь же эффективным, но вызывать меньше осложнений. Комбинация других АВП и стандартных антипсихотиков оправданна и в том случае, если несмотря на прием АВП в максимальной дозе, эффект оказывается менее чем удовлетворительным. Мы чаще предпочитаем назначать сильнодействующие препараты, так как увеличение массы тела, артериальная гипотензия, седация и другие побочные эффекты, наблюдаемые при лечении АВП, затрудняют добавление антипсихотиков слабого действия. Поскольку рисперидон является таким сильнодействующим антагонистом D_2-рецепторов, мы вместо добавления к нему стандартного антипсихотика обычно повышаем его дозу, доводя ее при хорошей переносимости препарата до 12 мг/сут.

Некоторые комбинации антипсихотиков могут вызвать осложнения. Например, комбинация арипипразола с другими антагонистами D_2-рецепторов иногда усугубляет симптомы заболевания (Chan J., Sweeting M., 2007; Chang J.S. et al., 2006). Антипсихотическая полифармакотерапия таит в себе повышенный риск возникновения побочных эффектов, в том числе паркинсонизма и гиперпролактинемии (Gallego J.A. et al., 2012).

Сочетание двух типичных антипсихотиков иногда используется, однако неясно, насколько это оправданно. Наиболее часто сочетают высокопотенциальный антипсихотик, например галоперидол, и низкопотенциальный препарат, например хлорпромазин. Применение низкопотенциального препарата обычно обусловлено стремлением купировать нарушения сна. Тем не менее врач может получить тоже эффект при добавлении к антипсихотику более высоких доз дифенгидрамина (50–100 мг на ночь) или (что еще лучше)

бензодиазепина. Клиническое состояние редко улучшается на фоне двух типичных антипсихотиков, но в то же время редко бывает так, что препараты другого класса (атипичные антипсихотики, бензодиазепины или нормотимики) не могут дать лучший эффект.

Сочетание антидепрессантов с антипсихотиками

СИОЗС и другие антидепрессанты комбинируют с антипсихотиками для лечения негативных симптомов и депрессии при шизофрении, шизоаффективном расстройстве и психотической депрессии. В открытых исследованиях показано, что флуоксетин и флувоксамин могут уменьшать негативные симптомы и аффективные нарушения при шизофрении (Goldman M.B., Janecek H.M., 1990; Silver H., Nassar A., 1992). Одна из потенциальных проблем состоит в том, что СИОЗС могут повышать концентрацию в крови типичных и атипичных антипсихотиков. В двойном слепом исследовании добавления флуоксетина к депо-форме нейролептика негативные симптомы отчетливо уменьшались на фоне флуоксетина, однако концентрация антипсихотика в крови повышалась в среднем на 65% для флуфеназина и на 20% для галоперидола деканоата (Goff D.C. et al., 1995). Несмотря на то что в данном исследовании ЭПС не усиливались, у некоторых пациентов отмечалось обострение акатизии и других симптомов при добавлении флуоксетина или других СИОЗС к антипсихотику. Таким образом, могут потребоваться более низкие дозы антипсихотиков при их сочетанном применении с СИОЗС. Как было показано ранее, СИОЗС, особенно флувоксамин, могут значительно повышать концентрацию клозапина в крови.

Другие антидепрессанты также могут уменьшать негативные симптомы. Показана умеренная польза тразодона и моклобемида в лечении негативных симптомов. Тразодон вызывает значимое, но умеренное уменьшение негативных симптомов по сравнению с плацебо при добавлении к типичным антипсихотикам (Decina P. et al., 1994). В исследовании J.A.Bodkin и соавт. (1996) выявлено, что селегилин в дозе 5 мг 2 раза в день в течение 6 нед. значительно уменьшил негативные симптомы и ЭПС у 21 пациента с шизофренией или шизоаффективным расстройством, однако не влиял на позитивные симптомы. В таких низких дозах значимые взаимодействия с атипичными серотонинергическими антипсихотиками обычно не ожидаются, однако следует соблюдать осторожность. Селегилин трансдермально в дозе 6 мг/сут. считается по крайней мере столь же безопасным, как низкие дозы селегилина перорально. Тем не менее на время подготовки данного руководства исследований трансдермального селегилина при шизофрении не проводилось.

Наконец, типичные антипсихотики в низких дозах могут повышать доступность дофамина в синапсах за счет стимуляции пресинаптических дофаминовых ауторецепторов, что приводит к высвобождению большего количества дофамина. Опубликованы единичные сообщения об усилении позитивных и ослаблении негативных симптомов на фоне низких доз антипсихотиков. В плацебо-контролируемом исследовании амисульприд (дофами-

ноблокирующий бензамидный антипсихотик, еще не выпускаемый в США) в низких дозах значимо редуцировал негативные симптомы шизофрении (Boyer P. et al., 1995). В высоких дозах амисульприд и типичные антипсихотики могут усиливать негативные симптомы из-за снижения дофаминергического тонуса в префронтальной коре.

Сочетание нормотимиков с антипсихотиками

У трети пациентов с шизофренией не наблюдается полного эффекта антипсихотиков. Одна из первых стратегий усиления терапии при резистентной шизофрении предусматривала добавление солей лития. Усиление терапии нейролептиками при помощи солей лития в относительно низких дозах (300–900 мг/сут.) считается эффективным при шизофрении (Johns C.A., Thompson J.W., 1995). Однако опубликованы лишь единичные случаи усиления эффекта антипсихотиков солями лития при шизофрении. Эффективность солей лития при их добавлении к антипсихотику изучалась в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Ни в одном из этих исследований не обнаружено преимуществ добавления солей лития в сравнении с плацебо при типичной картине шизофрении (Collins P.J. et al., 1991; Schulz S.C. et al., 1999; Wilson W.H., 1993). В более ранних сообщениях у некоторых пациентов с шизоаффективным расстройством или психотической манией наблюдалось отчетливое улучшение состояния на фоне солей лития. Поскольку соли лития могут повышать риск ЭПС и, возможно, ЗНС при терапии антипсихотиками, мы полагаем, что следует усиливать эффект солями лития прежде всего при подозрении на шизоаффективное расстройство. У некоторых пациентов на фоне сочетанного применения солей лития может потребоваться снижение дозы антипсихотика.

Показана эффективность вальпроата в качестве дополнения к антипсихотикам при остром приступе шизофрении. По данным D.E.Casey и соавт. (2003), добавление вальпроата в дозе 15–30 мг/кг/сут. приводит к более быстрой редукции психотических симптомов при обострении шизофрении. Тем не менее эффекты вальпроата в качестве средства усиления терапии антипсихотиками в конечных точках большинства исследований не подтвердились (Basan A. et al., 2004). Таким образом, возможно, основная роль вальпроата состоит в ускорении эффекта или более успешном купировании ажитации у некоторых пациентов.

Также предполагалось, что карбамазепин может усиливать антипсихотические эффекты. Как и для солей лития, во многих единичных наблюдениях и открытых исследованиях была показана эффективность карбамазепина при резистентной шизофрении. Тем не менее, как и для солей лития, в контролируемых исследованиях не удалось подтвердить значимого преимущества добавления карбамазепина к антипсихотику (Llorca P.M. et al., 1993; Martín Muñoz J.C. et al., 1992). Поскольку карбамазепин может значительно снижать концентрацию в крови большинства антипсихотиков при одновременном

приеме, мы находим затруднительным применять карбамазепин для усиления терапии шизофрении.

Альтернативой карбамазепину или вальпроату в качестве дополнительного препарата при шизофрении может быть топирамат. В контролируемом испытании получены данные об успешном добавлении топирамата к антипсихотику при резистентной шизофрении (Tiihonen J. et al., 2005, 2009). Топирамат также может иметь преимущество за счет коррекции вызванной антипсихотиками прибавки массы тела.

Получены данные, свидетельствующие об эффективности добавления ламотриджина к терапии клозапином больных резистентной шизофренией. На сегодняшний день завершено по меньшей мере 5 открытых контролируемых исследований комбинированной терапии ламотриджином и клозапином. Добавление ламотриджина вызывает умеренное уменьшение как позитивных, так и негативных симптомов у пациентов, у которых монотерапия клозапином оказалась неэффективной (Citrome L., 2009). В то же время добавление ламотриджина в дозе 100–400 мг/сут. к различным АВП не привело к существенному улучшению состояния пациентов (Goff D.C. et al., 2007). В настоящее время проводятся исследования эффективности ламотриджина, назначаемого в качестве дополнительного препарата больным шизофренией для уменьшения когнитивных симптомов. Основанием для этих исследований послужило отмеченное в одном более раннем контролируемом исследовании улучшение когнитивной функции у больных шизофренией.

В целом нормотимики не рассматриваются в числе препаратов, способных значимо усиливать терапию ядерных симптомов шизофрении. С другой стороны, по нашему мнению, нормотимики могут с эффектом применяться как дополнительное средство в лечении вспышек агрессии и ажитации у пациентов с шизофренией. По нашим наблюдениям, габапентин в дозах до 3600 мг/сут. и вальпроат в дозе 750–2000 мг/сут. помогают купировать ажитацию и агрессию у некоторых пациентов с шизофренией. Помимо этого, габапентин может иметь дополнительное преимущество, поскольку способен редуцировать ЭПС, развивающиеся на фоне типичных антипсихотиков (см. гл. 5 «Нормотимики»).

Другие стратегии усиления терапии

Поскольку нарушение когнитивной и исполнительной функции является одним из основных факторов, ограничивающих активность больных шизофренией, Национальный институт психического здоровья инициировал исследования, направленные на улучшение результатов лечения нарушений когнитивной функции у этих больных. В рамках программы MATRICS начата оценка эффективности различных препаратов, которые могли бы вызвать улучшение когнитивной функции у больных шизофренией, включая психостимуляторы, модафинил, атомоксетин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Результаты небольших исследований показали, что амфетамин у больных шизофренией может улучшить кратковремен-

ную память и исполнительную функцию (Barch D.M., Carter C.S., 2005). Хотя психостимуляторы могут усугубить позитивные симптомы, они часто уменьшают негативную симптоматику (см. гл. 4). Модафинил не оказывает существенного влияния на исполнительную функцию при шизофрении (Saavedra-Velez C. et al., 2009), но может уменьшить некоторые негативные симптомы. Аналогично, атомоксетин и ингибиторы ацетилхолинэстеразы также оказались не особенно эффективными (Kelly D.L. et al., 2009). Поиски действенных средств улучшения когнитивной функции при шизофрении продолжаются. Экспериментальные данные позволяют считать перспективным применение агонистов α_7-никотиновых рецепторов (Barak S. et al., 2009). Предполагается, что нарушение глутаматергической передачи, особенно гипофункция *N*-метил-D-аспартат (NMDA)-глутаматных рецепторов, играет роль в этиологии негативных симптомов шизофрении. На основании этой гипотезы выполнено множество исследований глицина и D-циклосерина как средства усиления эффекта антипсихотиков. D-циклосерин – агонист NMDA-рецепторов. Данные нескольких контролируемых исследований предполагают, что D-циклосерин уменьшает негативные симптомы и улучшает нейропсихологические функции у пациентов, получающих стандартные антипсихотики (Goff D.C. et al., 1999b; Rosse R.B. et al., 1996; Tsai G. et al., 1998), но не клозапин (Goff D.C. et al., 1999b; Tsai G. et al., 1998). Наиболее эффективная доза D-циклоспорина составляет примерно 50 мг/сут. и обычно хорошо переносится. Влияние D-циклоспорина на негативные симптомы и когнитивные функции было статистически значимым, однако клинически не очень выраженным.

Глицин – аминокислота, которая является коагонистом NMDA-рецепторов. По данным ранних открытых исследований, глицин был эффективен у одних пациентов с шизофренией и ухудшал состояние у других (Rosse R.B. et al., 1989). В последующих перекрестных исследованиях глицина в высоких дозах (0,8 г/кг) как дополнения к антипсихотику обнаружена более выраженная редукция негативных симптомов в сравнении с плацебо (Heresco-Levy U. et al., 1999). Усиление антипсихотической терапии глицином – относительно безопасная стратегия коррекции негативных симптомов. Тем не менее маловероятно, что добавление глицина к типичному антипсихотику более эффективно для уменьшения негативных симптомов, чем переход на атипичный антипсихотик. Для пациентов, которые не отвечают на атипичные антипсихотики, добавление глицина или D-циклосерина может быть альтернативным вариантом терапии.

Ципрогептадин (Периактин) – общий антагонист серотонина, применяемый в основном для лечения мигрени и аллергии. Его свойства антагониста серотониновых рецепторов вызвали интерес к этому препарату в контексте лечения негативных симптомов шизофрении, поскольку все атипичные антипсихотики также являются антагонистами 5-HT_2-рецепторов. По результатам контролируемого исследования, ципрогептадин в дозе 24 мг/сут. значительно уменьшает негативные симптомы и хорошо переносится (Akhondzadeh S. et al., 1999). Ципрогептадин также имеет преимущество как антихолинер-

гический препарат и может корректировать ЭПС. Сложность применения ципрогептадина состоит в том, что большинство пациентов ощущают его действие как седативное и для большинства пациентов доза 24 мг/сут. оказывается слишком высокой. Пока неясно, действуют ли меньшие дозы препарата столь же эффективно.

Наконец, антагонист 5-HT_3-рецепторов ондансетрон также используется как дополнительный препарат или средство усиления терапии при резистентной шизофрении. За последние 15 лет опубликовано несколько единичных наблюдений, в которых ондансетрон, назначавшийся преимущественно как противорвотный препарат, обнаруживал способность редуцировать когнитивные и негативные симптомы шизофрении. Результаты первого двойного слепого исследования ондансетрона при резистентной шизофрении также, по-видимому, подтверждают эти свойства препарата (Zhang Z.J. et al., 2006). У пациентов с шизофренией, резистентных к галоперидолу, с большей вероятностью наблюдается уменьшение психотических симптомов на 30% после добавления ондансетрона к галоперидолу, чем у пациентов, получающих галоперидол в комбинации с плацебо. Ондансетрон хорошо переносится, однако в настоящее время его стоимость достаточно высока. В исследовании Z.J.Zhang и соавт., (2006) ондансетрон назначался в дозе 8 мг/сут. в течение 12 нед.

Литература

Adityanjee: Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate (letter). Am J Psychiatry 152(4):648–649, 1995 7694925

Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Amini-Nooshabadi H, Davari-Ashtiani R: Cyproheptadine in treatment of chronic schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Pharm Ther 24(1):49–52, 1999 10319907

Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, et al: Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. Ann Clin Psychiatry 14(1):33–38, 2002 12046638

Alvarez E, Pérez-Solá V, Pérez-Blanco J, et al: Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. J Affect Disord 42(2-3):179–186, 1997 9105959

Aranow AB, Hudson JI, Pope HG Jr, et al: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. Am J Psychiatry 146(7):911–913, 1989 2787124

Artigas F, Perez V, Alvarez E: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. Arch Gen Psychiatry 51(3):248–251, 1994 8122960

Austin LS, Arana GW, Melvin JA: Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressant treatment in elderly patients. J Clin Psychiatry 51(8):344–345, 1990 2380160

Bakish D, Hooper CL, Thornton MD, et al: Fast onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. Int Clin Psychopharmacol 12(2):91–97, 1997 9219044

BALANCE investigators and collaborators; Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 375(9712):385–395, 2010

Barak S, Arad M, De Levie A, et al: Pro-cognitive and antipsychotic efficacy of the alpha7 nicotinic partial agonist SSR180711 in pharmacological and neurodevelopmental latent inhibition models of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 34(7):1753–1763, 2009 19158670

Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al: A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. J Clin Psychiatry 72(10):1405–1412, 2011 21367355

Barch DM, Carter CS: Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. Schizophr Res 77(1):43–58, 2005 16005384

Baron BM, Ogden AM, Siegel BW, et al: Rapid down regulation of beta-adrenoceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. Eur J Pharmacol 154(2):125–134, 1988 2465908

Basan A, Kissling W, Leucht S: Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. Schizophr Res 70(1):33–37, 2004 15246461

Bauer M, Dopfmer S: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: metaanalysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol 19(5):427–434, 1999 10505584

Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A: Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. Neuropsychopharmacology 18(6):444–455, 1998 9571653

Bauer M, Zaninelli R, Müller-Oerlinghausen B, Meister W: Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a doubleblind study. J Clin Psychopharmacol 19(2):164–171, 1999 10211918

Bell IR, Cole JO: Fluoxetine induces elevation of desipramine level and exacerbation of geriatric nonpsychotic depression (letter). J Clin Psychopharmacol 8(6):447–448, 1988 3266222

Blier P, Bergeron R: Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 15(3):217–222, 1995 7636000

Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al: Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. Am J Psychiatry 167(3):281–288, 2010 20008946

Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al: Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. Biol Psychiatry 45(12):1533–1541, 1999 10376113

Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication. A pilot study examining the role of dopamine. J Nerv Ment Dis 184(5):295–301, 1996 8627275

Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al: Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. J Clin Psychiatry 58(4):137–145, 1997 9164423

Bommer M, Naber D: Subclinical hypothyroidism in recurrent mania (also see comments). Biol Psychiatry 31(7):729–734, 1992 1599989

Bouwer C, Stein DJ: Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective reuptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. S Afr Med J 87 (4. suppl):534–537, 540, 1997

Bowden CL, Myers JE, Grossman F, Xie Y: Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 65(5):707–714, 2004 15163260

Bowden CL, Singh V, Weisler R, et al: Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled maintenance treatment for bipolar depression. Acta Psychiatr Scand 126(5):342–350, 2012 22708645

Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. Br J Psychiatry 166(1):68–72, 1995 7894879

Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, et al: Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. Schizophr Bull 33(5):1120–1130, 2007 17641146

Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 340(6):424–429, 1999 9971866

Calabrese JR, Rapport DJ, Youngstrom EA, et al: New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. Eur Psychiatry 20(2):92–95, 2005 15797691

Carpenter LL, Jocic Z, Hall JM, et al: Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. J Clin Psychiatry 60(1):45–49, 1999 10074878

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. Biol Psychiatry 51(2):183–188, 2002 11822997

Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 28(1):182–192, 2003 12496955

Cassano P, Lattanzi L, Fava M, et al: Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. Can J Psychiatry 50(6):357–360, 2005 15999953

Cattell DL, King EA: Estrogen for postnatal depression. J Fam Pract 43(1):22–23, 1996 8691173

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine (also see comments). N Engl J Med 335(14):1010–1015, 1996 8793924

Chan J, Sweeting M: Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. J Psychopharmacol 21(6):657–664, 2007 17092976

Chang JS, Ha KS, Young Lee K, et al: The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. J Clin Psychiatry 67(3):461–467, 2006 16649834

Citrome L: Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? Expert Rev Neurother 9(1):55–71, 2009 19102669

Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP: Lithium carbonate in chronic schizophrenia – a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scand 84(2):150–154, 1991 1683094

Cooke RG, Joffe RT, Levitt AJ: T3 augmentation of antidepressant treatment in T4-replaced thyroid patients (also see comments). J Clin Psychiatry 53(1):16–18, 1992 1737734

Coope J: Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? J R Coll Gen Pract 31(224):134–140, 1981 6268783

Cooper-Kazaz R, van der Deure WM, Medici M, et al: Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine. J Affect Disord 116(1-2):113–116, 2009 19064291

Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull 35(2):443–457, 2009 18417466

Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. Depress Anxiety 11(2):58–65, 2000 10812530

Crowe D, Collins JP, Rosse RB: Thyroid hormone supplementation of fluoxetine treatment (letter). J Clin Psychopharmacol 10(2):150–151, 1990 2341594

DeBattista C: Pramipexole in the treatment of resistant depression. Presentation at the annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Boca Raton, FL, 1997

DeBattista C, Schatzberg AF: Estrogen modulation of monoamines, in Estrogen in Mental Health: From the Bench to the Bedside. Edited by Liebenluft E. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 1999

DeBattista C, Solvason HB, Breen JA, Schatzberg AF: Pramipexole augmentation of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 20(2):274–275, 2000 10770475

DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, et al: A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. J Clin Psychopharmacol 23(1):27–30, 2003 12544372

DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, et al: A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 24(1):87–90, 2004 14709953

DeBattista C, Patkar P, Hawkins J: Ropinirole augmentation of standard antidepressants in the treatment of resistant depression. Presented at the 48th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Session 1, Phoenix, AZ, 2008

Decina P, Mukherjee S, Bocola V, et al: Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. Hosp Community Psychiatry 45(12):1220–1223, 1994 7868106

Dehydroepiandrosterone (DHEA). Med Lett Drugs Ther 8 (985; October 11):91–92, 1996

De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. Br J Psychiatry 138:252–256, 1981 7272619

de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, et al: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. Correlations with the neurobiologic actions of tricyclic antidepressant drugs and lithium ion on the serotonin system. Arch Gen Psychiatry 40(12):1327–1334, 1983 6418109

Dennis CL, Ross LE, Herxheimer A: Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. Cochrane Database Syst Rev October 8;(4):CD001690, 2008
Eden Evins A, Demopulos C, Nierenberg A, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania. Bipolar Disord 8(1):75–80, 2006a 16411983
Eden Evins A, Demopulos C, Yovel I, et al: Inositol augmentation of lithium or valproate for bipolar depression. Bipolar Disord 8(2):168–174, 2006b 16542187
Everett HC: The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. Am J Psychiatry 132(11):1202–1204, 1975 1166898
Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA: Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. Ann Pharmacother 33(6):701–703, 1999 10410184
Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. Am J Psychiatry 151(9):1372–1374, 1994 8067495
Fava M, Thase ME, DeBattista C, et al: Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. Ann Clin Psychiatry 19(3):153–159, 2007 17729016
Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR: CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. J Clin Psychopharmacol 11(2):127–132, 1991 2056139
Feighner JP, Brauzer B, Gelenberg AJ, et al: A placebo-controlled multicenter trial of Limbitrol versus its components (amitriptyline and chlordiazepoxide) in the symptomatic treatment of depressive illness. Psychopharmacology (Berl) 61(2):217–225, 1979 108739
Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, et al: Modafinil: an antinarcoleptic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. Biol Psychiatry 42(12):1181–1183, 1997 9426889
Flint AJ, Rifat SL: A prospective study of lithium augmentation in antidepressant-resistant geriatric depression. J Clin Psychopharmacol 14(5):353–356, 1994 7806693
Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, Vezina M: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression (erratum: Biol Psychiatry 31:322, 1992; also see comments). Biol Psychiatry 29(9):946–948, 1991 1904782
Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, et al: Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. Am J Psychiatry 165(8):1040–1047, 2008 18381905
Fritze J, Beneke M, Lanczik M, et al: Carbamazepine as adjunct or alternative to lithium in the prophylaxis of recurrent affective disorders. Pharmacopsychiatry 27(5):181–185, 1994 7838887
Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, et al: Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. Schizophr Res 138(1):18–28, 2012 22534420
Gao K, Kemp DE, Wang Z, et al: Predictors of non-stabilization during the combination therapy of lithium and divalproex in rapid cycling bipolar disorder: a posthoc analysis of two studies. Psychopharmacol Bull 43(1):23–38, 2010 20581798
Garlow SJ, Dunlop BW, Ninan PT, Nemeroff CB: The combination of triiodothyronine (T3) and sertraline is not superior to sertraline monotherapy in the treatment of major depressive disorder. J Psychiatr Res 46(11):1406–1413, 2012 22964160
Geller B, Luby JL, Joshi P, et al: A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. Arch Gen Psychiatry 69(5):515–528, 2012 22213771
Geretsegger C, Bitterlich W, Stelzig R, et al: Paroxetine with pindolol augmentation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in depressed in-patients. Eur Neuropsychopharmacol 18(2):141–146, 2008 18054209
Gerner RH, Stanton A: Algorithm for patient management of acute manic states: lithium, valproate, or carbamazepine? J Clin Psychopharmacol 12(1)(suppl):57S–63S, 1992 1541719
Ghaemi SN, Goodwin FK: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. J Clin Psychopharmacol 19(4):354–361, 1999 10440464
Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, Truman CJ: Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. Can J Psychiatry 42(2):196–199, 1997 9067070

Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK: Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. J Clin Psychiatry 59(8):426–429, 1998 9721823

Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, et al: Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. J Psychiatr Pract 12(5):300–305, 2006 16998417

Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, et al: Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. J Affect Disord 13(3):267–272, 1987 2960719

Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al: Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. Arch Gen Psychiatry 58(7):681–686, 2001 11448376

Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, et al: Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. Lancet 336(8712):392–395, 1990 1974941

Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, et al: A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 117(4):417–423, 1995 7604142

Goff DC, Tsai G, Manoach DS, et al: D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 153(12):1628–1630, 1996 8942463

Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E: A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. Biol Psychiatry 45(4):512–514, 1999a 10071726

Goff DC, Tsai G, Levitt J, et al: A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia (also see comments). Arch Gen Psychiatry 56(1):21–27, 1999b 9892252

Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al: Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. J Clin Psychopharmacol 27(6):582–589, 2007 18004124

Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ: Preliminary randomized, double-blind, placebocontrolled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. Am J Psychiatry 161(3):564–566, 2004 14992985

Goldman MB, Janecek HM: Adjunctive fluoxetine improves global function in chronic schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2(4):429–431, 1990 1983785

Goodwin FK, Prange AJ Jr, Post RM, et al: Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. Am J Psychiatry 139(1):34–38, 1982 7055275

Granacher RP, Baldessarini RJ: Physostigmine. Its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinson drugs. Arch Gen Psychiatry 32(3):375–380, 1975 1115577

Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al: Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS ONE 9(5):e96905, 2014 24805797

Gupta S, Masand P, Tanquary JF: Thyroid hormone supplementation of fluoxetine in the treatment of major depression. Br J Psychiatry 159:866–867, 1991 1790460

Hayes SG: Barbiturate anticonvulsants in refractory affective disorders. Ann Clin Psychiatry 5(1):35–44, 1993 8348197

Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment: an effective prescription for treatment-refractory depression. Arch Gen Psychiatry 40(12):1335–1342, 1983 6418110

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, et al: Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia (also see comments). Arch Gen Psychiatry 56(1):29–36, 1999 9892253

Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, et al: A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. Int J Neuropsychopharmacol 16(3):501–506, 2013 23174090

Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, et al: Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. J Clin Psychiatry 51(3):119–123, 1990 2106515

Holsboer F, Grasser A, Friess E, et al: Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. Ann N Y Acad Sci 746:345–359 [discussion 359–361], 1994

Hopwood SE, Bogle S, Wildgust HJ: The combination of fluoxetine and lithium in clinical practice. Int Clin Psychopharmacol 8(4):325–327, 1993 8277157

Howland RH: Lithium augmentation of fluoxetine in the treatment of OCD and major depression: a case report (letter). Can J Psychiatry 36(2):154–155, 1991 1904303

Howland RH: Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. J Clin Psychiatry 54(2):47–54, 1993 8444820

Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, Spence SA: Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. Am J Psychiatry 163(12):2184–2186, 2006 17151173

Joffe G, Appelberg B, Rimón R: Adjunctive nefazodone in neuroleptic-treated schizophrenic patients with predominantly negative symptoms: an open prospective pilot study. Int Clin Psychopharmacol 14(4):233–238, 1999 10468316

Joffe RT: Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. Can J Psychiatry 37(1):48–50, 1992 1551045

Joffe RT, Schuller DR: An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. J Clin Psychiatry 54(7):269–271, 1993 8335654

Joffe RT, Singer W: Thyroid hormone potentiation of antidepressants. Neuroendocrinology Letters (St. Michael's Hospital) 9:172, 1987

Joffe RT, Levitt AJ, Bagby RM, et al: Predictors of response to lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants in tricyclic non-responders. Br J Psychiatry 163:574–578, 1993 8298824

Joffe RT, Sokolov ST, Levitt AJ: Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. Can J Psychiatry 51(12):791–793, 2006 17168254

Johns CA, Thompson JW: Adjunctive treatments in schizophrenia: pharmacotherapies and electroconvulsive therapy. Schizophr Bull 21(4):607–619, 1995 8749888

Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, et al: Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33(1):94–99, 2009 19007842

Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC: Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? J Psychopharmacol 21(4):453–456, 2007 17050662

Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP, et al: Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. BMC Psychiatry 13:138, 2013 23672672

Katona CL, Robertson MM, Abou-Saleh MT, et al: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. Int Clin Psychopharmacol 8(4):323, 1993 8277156

Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. Br J Psychiatry 166(1):80–86, 1995 7894881

Keck PE: A randomized, placebo-controlled trial of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. Presentation at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, May 2002

Keck PE Jr, McElroy SL, Vuckovic A, Friedman LM: Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 4(3):319–322, 1992 1498585

Kelly DL, Buchanan RW, Boggs DL, et al: A randomized double-blind trial of atomoxetine for cognitive impairments in 32 people with schizophrenia. J Clin Psychiatry 70(4):518–525, 2009 19358788

Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al: A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapidcycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. J Clin Psychiatry 70(1):113–121, 2009 19192457

Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, et al: Rapid efficacy of olanzapine augmentation in nonpsychotic bipolar mixed states (letter) (also see comments). J Clin Psychiatry 59(2):83–85, 1998 9501894

Ketter T, Wang P, Nowakowski C: Treatment of acute mania in bipolar disorder, in Advances in Treatment of Bipolar Disorder. Edited by Ketter TA. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005, pp 11–55

Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, et al: Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. Ann Clin Psychiatry 18(3):169–172, 2006 16923655

Kirsch MA, Louie AK: Combination treatment with venlafaxine and bupropion (letter). Am J Psychiatry 156(3):494, 1999 10080572

Kishimoto A: The treatment of affective disorder with carbamazepine: prophylactic synergism of lithium and carbamazepine combination. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 16(4):483–493, 1992 1641493

Kline NS, Pare M, Hallstrom C, Cooper TB: Amitriptyline protects patients on MAOIs from tyramine reactions. J Clin Psychopharmacol 2(6):434–435, 1982 7174870

Kramlinger KG, Post RM: Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects (also see comments). Am J Psychiatry 147(5):615–620, 1990 2109539

Kusalic M: Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. Neuropsychobiology 25(4):177–181, 1992 1454157

Landén M, Björling G, Agren H, Fahlén T: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. J Clin Psychiatry 59(12):664–668, 1998 9921700

Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, et al: The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. Clin Pharmacol Ther 43(4):412–419, 1988 3128416

Levine J, Barak Y, Gonzalves M, et al: Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. Am J Psychiatry 152(5):792–794, 1995 7726322

Levine J, Mishori A, Susnosky M, et al: Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. Biol Psychiatry 45(3):270–273, 1999 10023500

Lipinski JF, Pope HG Jr: Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. Am J Psychiatry 139(7):948–949, 1982 6807113

Llorca PM, Wolf MA, Lançon C, Bougerol T: [Comparative efficacy of bromocriptine, carbamazepine and cyproheptadine with neuroleptics in 24 refractory chronic schizophrenic patients] (in French). Encephale 19(5):565–571, 1993 8306925

Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al: Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 171(2):169–177, 2014 24170221

Martín Muñoz JC, Moriñigo Domínguez AV, Mateo Martín I, et al: [Carbamazepine: an efficient adjuvant treatment in schizophrenia] (in Spanish). Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 20(1):11–16, 1992 1502960

McAskill R, Mir S, Taylor D: Pindolol augmentation of antidepressant therapy (also see comments) (erratum: Br J Psychiatry 173:443, 1998). Br J Psychiatry 173:203–208, 1998 9926094

McElroy SL, Pope HG Jr (eds): Use of Anticonvulsants in Psychiatry: Recent Advances.Clifton, NJ, Oxford Health Care, 1988

McGinness J, Kishimoto A, Hollister LE: Avoiding neurotoxicity with lithiumcarbamazepine combinations. Psychopharmacol Bull 26(2):181–184, 1990 2236454

McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al: Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163:1531–1541 [quiz 1666], 2006

McIntyre A, Gendron A, McIntyre A: Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. Depress Anxiety 24(7):487–494, 2007 17177199

Michelson D, Aller AA, Amsterdam JD, et al: Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebocontrolled study, in Syllabus and Proceedings Summary, American Psychiatric Association Annual Meeting, Toronto, ON, Canada, May 20–25, 2006, p 74

Mitchell P, Withers K, Jacobs G, Hickie I: Combining lithium and sodium valproate for bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry 28(1):141–143, 1994 8067959

Montgomery P, Richardson AJ: Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. Cochrane Database Syst Rev April 16;(2):CD005169, 2008

Montgomery SA: Selectivity of antidepressants and resistant depression, in Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression. Edited by Amsterdam JD. New York, Raven, 1991, pp 93–104

Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL: Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 99:305–306 [discussion: 306–307], 1999

Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. Clin Neuropharmacol 29(1):28–33, 2006 16518132

Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S: Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium (letter). Am J Psychiatry 150(10):1565, 1993 8379573

Muti M, Del Grande C, Musetti L, et al: Prescribing patterns of lithium or lithium+valproate in manic or mixed episodes: a naturalistic study. Int Clin Psychopharmacol 28(6):305–311, 2013 23873290

Nelson JC, Price LH: Lithium or desipramine augmentation of fluoxetine treatment (letter). Am J Psychiatry 152(10):1538–1539, 1995 7573606

Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, et al: Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. Biol Psychiatry 55(3):296–300, 2004 14744472

Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al: Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 158(6):906–912, 2001 11384898

Nierenberg AA, Keck PE Jr: Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. J Clin Psychopharmacol 9(1):42–45, 1989 2708555

Nierenberg AA, Price LH, Charney DS, Heninger GR: After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. J Affect Disord 18(3):167–175, 1990 2139061

Nierenberg AA, Cole JO, Glass L: Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. J Clin Psychiatry 53(3):83–85, 1992 1548249

Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al: Trazodone for antidepressant-associated insomnia. Am J Psychiatry 151(7):1069–1072, 1994 8010365

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al: A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163(9):1519–1530, 2006a 16946176

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. Am J Psychiatry 163(2):210–216, 2006a 16449473

Okuma T: Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. Neuropsychobiology 27(3):138–145, 1993 8232828

Ontiveros A, Fontaine R, Elie R: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. Acta Psychiatr Scand 83(3):188–192, 1991 1903237

Ouyang WC, Hsu MC, Yeh IN, Kuo CC: Efficacy and safety of combination of risperidone and haloperidol with divalproate in patients with acute mania. Int J Psychiatry Clin Pract 16(3):178–188, 2012 22404731

Palinkas LA, Barrett-Connor E: Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. Obstet Gynecol 80(1):30–36, 1992 1603493

Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, et al: Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. Int Clin Psychopharmacol 24(1):19–25, 2009 19092448

Papakostas GI, Clain A, Ameral VE, et al: Fluoxetine-clonazepam cotherapy for anxious depression: an exploratory, post-hoc analysis of a randomized, double blind study. Int Clin Psychopharmacol 25(1):17–21, 2010 19898245

Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al: L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. Am J Psychiatry 169(12):1267–1274, 2012 23212058

Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, et al: Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial (Epub ahead of print). J Clin Psychiatry 75(8):855–863, 2014 24813065

Pare CMB, Kline N, Hallstrom C, Cooper TB: Will amitriptyline prevent the «cheese» reaction of monoamine-oxidase inhibitors? Lancet 2(8291):183–186, 1982 6123888

Perugi G, Toni C, Ruffolo G, et al: Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. Pharmacopsychiatry 32(4):136–141, 1999 10505483

Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilipo MP: Lithium prophylaxis of bipolar illness. The value of combination treatment. Br J Psychiatry 164(2):208–214, 1994 7909713

Pope HG Jr, McElroy SL, Nixon RA: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. Am J Psychiatry 145(10):1292–1294, 1988 3262313

Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, et al: Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 160(1):105–111, 2003 12505808

Porcelli S, Balzarro B, Serretti A: Clozapine resistance: augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol 22(3):165–182, 2012 21906915

Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Puigdemont D, et al: Pindolol augmentation enhances response outcomes in first depressive episodes. Eur Neuropsychopharmacol 19(7):516–519, 2009 19419845

Price LH, Conwell Y, Nelson JC: Lithium augmentation of combined neurolepticlricyclic treatment in delusional depression. Am J Psychiatry 140(3):318–322, 1983 6131612

Price LH, Charney DS, Heninger GR: Efficacy of lithium-tranylcypromine treatment in refractory depression. Am J Psychiatry 142(5):619–623, 1985 3920923

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al: Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. Am J Psychiatry 163(1):59–66, 2006 16390890

Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al: Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation (erratum: Neuropsychopharmacology 31:2514, 2006). Neuropsychopharmacology 31(11):2505–2513, 2006 16760927

Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al: Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. J Psychiatr Res 41(3-4):338–343, 2007 16697413

Raynaud JP: Prostate cancer risk in testosterone-treated men. J Steroid Biochem Mol Biol 102 (1-5):261–266, 2006 17113983

Remington G, Saha A, Chong SA, Shammi C: Augmentation strategies in clozapineresistant schizophrenia. CNS Drugs 19(10):843–872, 2005 16185094

Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, et al: Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. Clin Neuropharmacol 12(5):416–424, 1989 2611765

Rosse RB, Fay-McCarthy M, Kendrick K, et al: D-cycloserine adjuvant therapy to molindone in the treatment of schizophrenia. Clin Neuropharmacol 19(5):444–450, 1996 8889288

Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT: Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. J Clin Psychiatry 54(9):338–342, 1993 8104930

Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, et al: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. J Clin Psychopharmacol 24(4):365–373, 2004 15232326

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al: Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. Am J Psychiatry. 2011 Jul;168(7):689-701, 2011

Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP: Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. J Clin Psychiatry 70(1):104–112, 2009 19026265

Sachs GS, Weilburg JB, Rosenbaum JF: Clonazepam vs. neuroleptics as adjuncts to lithium maintenance. Psychopharmacol Bull 26(1):137–143, 1990 1973545

Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, et al: Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebocontrolled comparison of efficacy and safety. Am J Psychiatry 159(7):1146–1154, 2002 12091192

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356(17):1711–1722, 2007 17392295

Sagud M, Vuksan-Cusa B, Zivkovic M, et al: Antipsychotics: to combine or not to combine? Psychiatr Danub 25(3):306–310, 2013 24048402

Schatzberg AF, DeBattista CB, DeGolia S: Valproate in the treatment of agitation associated with depression. Psychiatr Ann 26:1–4, 1996

Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al: Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. Arch Gen Psychiatry 62(2):154–162, 2005 15699292

Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al; Fluoxetine Collaborative Study Group: Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Am J Geriatr Psychiatry 5(2):97–106, 1997 9106373

Schneider LS, Small GW, Clary CM: Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. Am J Geriatr Psychiatry 9(4):393–399, 2001 11739065

Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, et al: Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. J Clin Psychiatry 60(6):366–372, 1999 10401914

Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP: Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychiatry 62(6):406–412, 2001 11465516

Seidman SN, Miyazaki M, Roose SP: Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychopharmacol 25(6):584–588, 2005 16282843

Sharma V, Persad E: Augmentation of valproate with lithium in a case of rapid cycling affective disorder. Can J Psychiatry 37(8):584–585, 1992 1423163

Shelton RC: The combination of olanzapine and fluoxetine in mood disorders. Expert Opin Pharmacother 4(7):1175–1183, 2003 12831342

Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry 158(1):131–134, 2001 11136647

Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al: Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. J Clin Psychiatry 66(10):1289–1297, 2005 16259543

Sherwin BB: Estrogen in refractory depression, in Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression. Edited by Amsterdam JD. New York, Raven, 1991, pp 209–218

Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, et al: Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. Biol Psychiatry 38(12):814–818, 1995 8750040

Silver H, Nassar A: Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 31(7):698–704, 1992 1599987

Simhandl C, Denk E, Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. J Affect Disord 28(4):221–231, 1993 8227758

Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. Am J Psychiatry 155(10):1339–1345, 1998 9766764

Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 58(6):529–534, 2001 11386980

Sokolov ST, Levitt AJ, Joffe RT: Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation. Psychiatry Res 69(2-3):203–206, 1997 9109188

Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, et al: The pharmacological treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 142(4):430–436, 1985 3883815

Spoov J, Lahdelma L: Should thyroid augmentation precede lithium augmentation – a pilot study. J Affect Disord 49(3):235–239, 1998 9629954

Steckler TL: Lithium- and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nineyear experience in a psychiatric hospital. J Clin Psychopharmacol 14(5):336–339, 1994 7806689

Stein G, Bernadt M: Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. Br J Psychiatry 162:634–640, 1993 8149115

Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, Severus WE: Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 60(5-6):329–337, 1999 10471117

Strömgren LS: The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: a review and a case report. Compr Psychiatry 31(3):261–265, 1990 2187656

Suppes T, Vieta E, Liu S, et al; Trial 127 Investigators: Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). Am J Psychiatry 166(4):476–488, 2009 19289454

Szegedi A, Verweij P, van Duijnhoven W, et al: Meta-analyses of the efficacy of asenapine for acute schizophrenia: comparisons with placebo and other antipsychotics. J Clin Psychiatry 73(12):1533–1540, 2012 23290326

Takahashi N, Terao T, Oga T, Okada M: Comparison of risperidone and mosapramine addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia. Neuropsychobiology 39(2):81–85, 1999 10072664

Targum SD, Greenberg RD, Harmon RL, et al: Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. J Clin Psychiatry 45(8):345–346, 1984 6746579

Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Jarrett DB: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: II. An open clinical trial of lithium augmentation. J Clin Psychiatry 50(11):413–417, 1989 2509437

Thase ME, Howland RH, Friedman ES: Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J Clin Psychiatry 59 (5, suppl):5–12 [discussion: 13–15], 1998

Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, et al: Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Clin Psychiatry 66(8):1012–1015, 2005 16086616

Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V: The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 109(1-3):10–14, 2009 19186030

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. Arch Gen Psychiatry 59(1):62–69, 2002 11779284

Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al: Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. Br J Psychiatry 192(2):135–143, 2008 18245032

Tollefson GD, Sanger TM, Anderson SW: The use of an olanzapine: fluoxetine combination in the treatment of major depression with psychotic features: results from a large, prospective double-blind trial, in Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, 2001, p 58

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al; STAR*D Study Team: Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. N Engl J Med 354(12):1243–1252, 2006 16554526

Tsai G, Yang P, Chung LC, et al: D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia (also see comments). Biol Psychiatry 44(11):1081–1089, 1998 9836012

Tsai GE, Yang P, Chung LC, et al: D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 156(11):1822–1825, 1999 10553752

The Upjohn Company: Technical Report Synopsis: A Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetic and Clinical Interactions Between Alpraz-olam and Imipramine. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1986

The Upjohn Company: Technical Report Synopsis: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of the Combined Administration of Alprazolam and Fluoxetine. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1990

Vieta E, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, et al: Effects on weight and outcome of longterm olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol 24(4):374–378, 2004 15232327

Vieta E, Manuel Goikolea J, Martínez-Arán A, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. J Clin Psychiatry 67(3):473–477, 2006 16649836

Vieweg V, Shutty M, Hundley P, Leadbetter R: Combined treatment with lithium and carbamazepine (letter) (also see comments). Am J Psychiatry 148(3):398–399, 1991 1899545

Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. Arch Gen Psychiatry 36(5):555–559, 1979 435015

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW: Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry 145(2):179–184, 1988 3341463

Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, et al: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. J Clin Psychiatry 50(12):447–449, 1989 2600061

Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, Malitz S: A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. Am J Psychiatry 127(12):1619–1625, 1971 4998422

Wheatley D: Potentiation of amitriptyline by thyroid hormone. Arch Gen Psychiatry 26(3):229–233, 1972 4551047

White K, Simpson G: Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. J Clin Psychopharmacol 1(5):264–282, 1981 7037873

Whybrow PC: The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorder. Acta Med Austriaca 21(2):47–52, 1994 7998482

Whybrow PC, Bauer MS, Gyulai L: Thyroid axis considerations in patients with rapid cycling affective disorder. Clin Neuropharmacol 15(Suppl 1 Pt A):391A–392A, 1992 1498888

Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, et al: Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 188:410–415, 2006 16648526

Wilson WH: Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic nonresponsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. Psychopharmacology (Berl) 111(3):359–366, 1993 7870975

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al: Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. Ann N Y Acad Sci 774:337–339, 1995 8597481

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al: Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. Biol Psychiatry 41(3):311–318, 1997 9024954

Woo YS, Bahk WM, Chung MY, et al: Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebocontrolled, double-blind maintenance trial. Hum Psychopharmacol 26(8):543–553, 2011 22134973

Young LT, Robb JC, Hasey GM, et al: Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. J Affect Disord 55(1):73–77, 1999 10512610

Young LT, Joffe RT, Robb JC, et al: Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 157(1):124–126, 2000 10618026

Zanardi R, Franchini L, Serretti A, et al: Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. J Clin Psychiatry 61(1):26–29, 2000 10695642

Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, et al: Pramipexole for bipolar II depression: a placebocontrolled proof of concept study. Biol Psychiatry 56(1):54–60, 2004 15219473

Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, et al: Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Pract Jul;15:289–305, 2009

Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, et al: Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Schizophr Res 88(1-3):102–110, 2006 16959472

10

Терапия в отделениях неотложной помощи

Психиатры встречают пациентов в критическом состоянии не только в отделениях неотложной помощи, но также иногда в кабинетах для амбулаторного приема, при осмотрах на дому, в медицинских учреждениях и интернатах. В данной главе рассмотрены некоторые из наиболее распространенных неотложных состояний, с которыми сталкивается психиатр-клиницист.

В неотложных ситуациях психиатрам часто приходится обследовать и лечить пациентов с психическими расстройствами, которые появились внезапно или, предположительно, недавно. Феноменологически можно выделить следующие состояния:

1. Возбуждение и агрессивное поведение с признаками алкогольной или другой интоксикации либо без таковых
2. Депрессия с суицидальными мыслями с недавней суицидальной попыткой или без таковой
3. Острые психозы, обычно с явными нарушениями мышления, бредовыми идеями и/или галлюцинациями, а также сильным страхом или гневом
4. Делирий, представленный дезориентацией и спутанностью сознания, с психотическими симптомами или без таковых
5. Выраженная тревога без психотических симптомов, но часто с соматическими проявлениями
6. Психогенный ступор/кататония

В некоторых из указанных ситуаций анамнез можно собрать со слов пациента, его друзей или родственников. Иногда пациент может предоставить достаточно информации, чтобы врач мог быстро связаться с родственниками. В худшем случае психиатру остается только следить за поведением пациента и выполнить краткое физикальное обследование. При выраженной

взбудораженности, оглушении или спутанности сознания, если пациент не может предоставить анамнестические сведения и не обнаруживает явных диагностических признаков (например, следы инъекций, явные симптомы атропиновой интоксикации), показана госпитализация без специфической лекарственной терапии или по крайней мере медицинское обследование со скринингом на предмет токсичных веществ, электрокардиограммой и т.д. в условиях компетентного отделения неотложной помощи.

Очень важно попытаться определить, какие препараты принимал или мог принять пациент непосредственно перед началом психофармакотерапии. Такая информация особенно необходима, когда речь идет о прошлом, так как препараты различных классов, применявшиеся в те времена, часто вызывали тяжелые побочные эффекты. Например, известны летальные исходы при назначении ТЦА или меперидина пациентам, принимающим ИМАО. Добавление седативных препаратов пациентам в состоянии интоксикации алкоголем или другими седативными препаратами необоснованно. Добавление нейролептиков пациентам с вероятным злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС) противопоказано. Сходным образом, следует с осторожностью выбирать препараты, если при передозировке ТЦА нарушена функция сердца. Иными словами, если возникает подозрение, что пациент получает фармакотерапию или его состояние связано с передозировкой неизвестного препарата, лучше избегать назначения препаратов до прояснения ситуации.

Возбуждение и агрессивное поведение

Лишь немногие неотложные ситуации более затруднительны, чем лечение пациента с возбуждением и агрессивным поведением. Состояния возбуждения и агрессии, с которыми пациенты поступают в отделения неотложной помощи, могут быть связаны с разными психическими расстройствами. По данным одного анкетного опроса 80% отделений неотложной помощи сообщили о том, что оказывали помощь пациентам с агрессивным поведением по отношению к персоналу и не менее чем в 25% отделений неотложной помощи вынуждены ежедневно фиксировать пациентов (Lavoie F.I.V. et al., 1988). О частоте актов агрессии в отношении медицинского персонала трудно судить, так как в подавляющем большинстве случаев они не регистрируются (Barlow C.B., Rizzo A.G., 1997). Агрессивное поведение часто представляет собой попытку пациента восстановить контроль в состоянии страха и беспомощности.

У пациентов без психоза со вспышками агрессии в отделениях неотложной помощи, а также в похожих случаях при выраженной тревоге, которая может быть обусловлена семейными конфликтами или другими кризисными ситуациями в межличностных отношениях, выслушивание пациента с выражением поддержки, убеждение и целебное действие времени позволяют постепенно успокоить пациента и восстановить адекватное поведение без специфических препаратов. Интоксикация алкоголем или седативными

препаратами у пациентов с агрессией также часто постепенно уменьшается со временем на фоне разговоров и внешних ограничений.

С юридической точки зрения, применение мер физического стеснения иногда считается менее инвазивным вмешательством, чем насильственное введение психотропных препаратов. Для потенциально агрессивного пациента наиболее эффективное воздействие – демонстрация возможности удержания пациента при необходимости силой в сочетании с мягким убеждением. Меры физического стеснения следует рассматривать как крайнее средство, когда все другие ограничительные средства исчерпаны или применение их непрактично. Эти меры следует применять, если пациент представляет очевидную опасность для себя или окружающих. Тем не менее, будучи фиксированными, некоторые пациенты способны довести себя до истощения или травмировать себя. В этих случаях часто требуется фармакологическое вмешательство.

В ряде открытых исследований изучались различные психотропные препараты для быстрой транквилизации пациентов с возбуждением. Dr. William Dubin из Temple University использовал этот термин для применения антипсихотиков и бензодиазепинов каждые полчаса или час для купирования таких симптомов, как взбудораженность, двигательное возбуждение, напряжение и враждебность. Хотя метод быстрой транквилизации был описан Dubin более 20 лет назад, психиатры при оказании экстренной помощи все еще пользуются различными модификациями этого метода (Allen M.H. et al., 2005). Наметилась тенденция к применению в неотложных ситуациях в качестве препаратов первой линии АВП, а в отсутствие психоза – бензодиазепинов. Быструю транквилизацию часто путают с быстрой нейролептизацией, при которой применяют высокие нагрузочные дозы антипсихотиков первого поколения (иногда до 100 мг/сут. галоперидола) в попытке ускорить ремиссию психотических симптомов. К сожалению, в исследованиях выявлено, что стратегия быстрой транквилизации неэффективна и вызывает тяжелые побочные реакции. Стратегия быстрой транквилизации изучалась у пациентов в острых состояниях с психотическими расстройствами и без таковых.

Обычно метод быстрой транквилизации подразумевает внутримышечное введение препаратов с целью их быстрого всасывания и повышения биодоступности (табл. 10–1). Тем не менее W.R.Dubin и соавт. (1985) полагают, что прием пероральных концентрированных форм антипсихотиков также обеспечивает быстрый эффект и способен уменьшать ощущение беспомощности у ограниченных в свободе пациентов в сравнении с насильственными инъекциями антипсихотиков. В исследовании с участием 159 психиатрических больных с возбуждением, которые случайным образом распределялись в группы внутримышечного или перорального применения концентрированных форм тиотиксена, галоперидола или тиоридазина, внутримышечные инъекции лишь незначительно ускоряли действие препаратов, но обеспечивали удовлетворительный эффект при введении меньших доз препаратов (Dubin W.R. et al., 1985). Появляются АВП в форме раствора для приема внутрь, которые имеют схожие преимущества перед лекарственной формой

Таблица 10–1. Препараты для быстрой транквилизации при возбуждении (введение каждые 30–60 минут)

Препарат	Доза			Средняя общая доза для транквилизации, мг
	внутримышечно, мг	перорально, мг	ингаляция, мг/сут.	
Галоперидол	2,5–5	5–10		10–20
Тиотиксен	10–20[a]	5–10		15–30
Дроперидол	2,5–5	Не выпускается		5–20
Локсапин	10–15[a]	25		30–60
			10[b]	10
Хлорпромазин	50	100		300–600
Лоразепам	0,5–1	1–2		4–8
Диазепам	Неприменимо	5–10		20–60
Оланзапин	2,5–10	2,5–5		10–20
Зипрасидон	10–20	40–160		10–20
Арипипразол	9,75	10–30		9,75–19,5

[a] В США больше не выпускается.

[b] 10-миллиграммовый ингалятор одноразового применения; должен назначаться только специалистом.

для внутримышечного введения. У хирургических больных также часто используется внутривенное введение препаратов. H.J. Möller и соавт. (1982) обнаружили, что у пациентов, получавших галоперидол внутримышечно, состояние в первые 3 часа улучшалось быстрее, чем у пациентов, принимавших галоперидол перорально. Тем не менее после 3 ч не наблюдалось значительного различия между группами, получавшими галоперидол перорально и внутримышечно. В нескольких других открытых исследованиях была подтверждена польза внутривенного введения галоперидола и бензодиазепинов (лоразепам) при возбуждении у хирургических больных.

АВП для внутримышечного введения, например оланзапин, арипипразол и зипрасидон, все чаще применяются для внутримышечных инъекций по сравнению с антипсихотиками первого поколения, в частности галоперидолом. Однако убедительных данных, свидетельствующих о том, что они более эффективны, чем антипсихотики первого поколения, нет. Их преимущество заключается в том, что они реже вызывают острые ЭПС, особенно акатизию и дистонические реакции. С другой стороны, значительным недостатком атипичных антипсихотиков для внутримышечного введения является их высокая стоимость в сравнении с дженериками, например галоперидолом. В настоящее время оланзапин внутримышечно одобрен для лечения возбуждения при психозах. Препарат изучен в терапии острых состояний при шизофрении, деменции и БАР. При остром возбуждении у пациентов с деменцией оланзапин в дозе 2,5–5 мг внутримышечно (но не лоразепам

в дозе 1 мг) был значительно эффективнее плацебо для уменьшения возбуждения через 2 и 24 ч после инъекции (Meehan K.M. et al., 2002). При шизофрении оланзапин в дозе 5–10 мг внутримышечно был значительно эффективнее плацебо через 2 и 24 ч после инъекции (Breier A. et al., 2001); сходные данные для оланзапина в дозах 10–25 мг получены при острой мании (Meehan K.M. et al., 2001). Основные преимущества внутримышечного введения оланзапина перед внутримышечным введением галоперидола – более быстрое начало действия и менее выраженные ЭПС (Wright P. et al., 2003). Начало действия оланзапина внутримышечно наступало в течение 30 мин и сопровождалось минимальными ЭПС. Наиболее частые побочные эффекты – сонливость и головокружение. Сообщается о редких случаях гипотензии и брадикардии.

С 2002 г. выпускается инъекционная форма зипрасидона. В нескольких двойных слепых испытаниях оценивали действие зипрасидона при остром возбуждении. Препарат был эффективен дозах 10 и 20 мг, тогда как доза 2 мг была неэффективна. Как и оланзапин, зипрасидон внутримышечно реже вызывал ЭПС. В исследованиях зипрасидон в дозах 10–20 мг/сут. был сопоставим по эффективности с галоперидолом в купировании возбуждения и более эффективен в терапии психоза. Наиболее частые побочные эффекты внутримышечного введения зипрасидона: головная боль, тошнота и сонливость.

Арипипразол (Зилаксера) – новейший из атипичных антипсихотиков, показанный при остром возбуждении, связанном с БАР и шизофренией. В нескольких исследованиях немедленных эффектов арипипразола при возбуждении показано преимущество препарата перед плацебо и его эквивалентность внутримышечной форме галоперидола (Andrezina R. et al., 2006a, 2006b). Внутримышечное введение арипипразола, по-видимому, вызывает ЭПС значительно реже, чем внутримышечное введение галоперидола. Лишь около 2% пациентов, получающих арипипразол, испытывают акатизию, и у 1% развиваются дистонические реакции. Вероятно, но пока не подтверждено, что повторное введение арипипразола может повышать риск ЭПС. Другие побочные эффекты, чаще наблюдаемые на фоне арипипразола в сравнении с плацебо: головная боль, сонливость, тошнота и головокружение.

Недавно одобренная ингаляционная форма антипсихотика первого поколения локситана, возможно, имеет некоторые преимущества при применении у больных в состоянии возбуждения. Эту лекарственную форму (Адасув) назначают в дозе 5 и 10 мг (Keating G.M., 2013). Мы пока не располагаем опытом применения этой формы.

При выраженном возбуждении или потенциально агрессивном поведении стратегия быстрой транквилизации предусматривает введение антипсихотиков каждые 30–60 минут до уменьшения симптомов враждебности, возбуждения и агрессии. В большинстве исследований показано, что достаточные для этих целей дозы антипсихотиков составляют 300–600 мг для хлорпромазина, 10–20 мг для галоперидола или 10–20 мг для оланзапина каждые 2–4 часа (см. табл. 10–1). Преимущество высокопотенциальных типичных антипсихотиков состоит в том, что они не вызывают адренергическую бло-

каду при непродолжительном применении. Тем не менее могут развиваться акатизия и дистонические реакции, особенно у мужчин молодого возраста. Нами установлено, что чередование антипсихотиков и бензодиазепинов также является обоснованной стратегией. Обычно галоперидол в дозе 5 мг внутримышечно чередуют с лоразепамом в дозе 1–2 мг внутримышечно каждые 30 минут до необходимого уровня транквилизации. Иногда для быстрой транквилизации используют дроперидол, однако в настоящее время в инструкцию этого препарата внесено предупреждение об увеличении интервала Q–T. Дроперидол также вызывает гипотензию и угнетение дыхания. По этой причине его применение в психиатрии обычно не оправданно, и дроперидол сейчас применяют реже, чем раньше.

Лоразепам – единственный бензодиазепин, который надежно всасывается при любом способе введения. Тем не менее при пероральном введении наиболее быстро действует диазепам. Сочетание бензодиазепинов и антипсихотиков имеет ряд преимуществ. Часто при их сочетании достаточно более низких доз препаратов обоих классов. Более низкие дозы снижают риск побочных эффектов как бензодиазепинов, так и антипсихотиков. Кроме того, бензодиазепины могут устранять некоторые побочные эффекты антипсихотиков, например акатизию. Сходным образом, сочетание с сильнодействующими антипсихотиками первого поколения может предотвратить избыточную седацию, связанную с применением бензодиазепинов. Тем не менее некоторые данные подтверждают предположение о том, что монотерапия бензодиазепинами может быть так же эффективна, как применение антипсихотиков в первые 24 часа лечения, даже при выраженных психотических симптомах (Saklad S.R. et al., 1985).

При менее тяжелом остром возбуждении, особенно у пациентов без психоза, или при недостаточных анамнестических данных, по-видимому, адекватна монотерапия бензодиазепинами. При умеренном возбуждении для успокоения пациента обычно достаточно перорального лоразепама в дозе 1–2 мг каждый час до максимальной дозы 10 мг или диазепама в дозе 5–10 мг каждый час до максимальной дозы 60 мг.

Для лечения агрессии используется несколько долгосрочных стратегий. Для контроля агрессивных импульсов и склонности к насилию у некоторых пациентов эффективны нормотимики, например соли лития, карбамазепин и вальпроат. В исследованиях терапии пациентов с агрессией с некоторым успехом применялись СИОЗС. Сходным образом, у некоторых пациентов для уменьшения агрессии могут быть полезны буспирон, пропранолол, тразодон и клозапин.

Депрессия и суицидальное поведение

Одна из наиболее сложных задач для врачей отделений неотложной помощи – ведение пациентов с депрессией и суицидальным поведением. Во многих отделениях неотложной помощи депрессия и суицидальные мысли с попытками суицида или без них являются наиболее частой причиной госпитализации

в психиатрический стационар. Предсказать угрозу суицида – иногда нелегкая задача даже для квалифицированного психиатра. Известны многие факторы, повышающие риск суицида, в том числе пожилой возраст, большая депрессия, мужской пол, сопутствующее употребление алкоголя, осуществимый суицидальный план и серьезные суицидальные попытки в анамнезе. Подавляющее большинство из приблизительно 30 тыс. завершенных суицидов, которые происходят ежегодно в США, совершают мужчины старше 45 лет. Помимо этого, депрессия или употребление алкоголя наблюдается в случаях суицида приблизительно в 75% случаев (Bongar B., 1992). J.Fawcett и соавт. (1990) выявили другие факторы, которые повышают краткосрочный риск суицида, – это глобальная бессонница и выраженная тревога (табл. 10–2).

Пациенты с депрессией и суицидальными намерениями в отделении неотложной помощи после суицидальных угроз или безвредных попыток представляют труднейшую задачу для клинической оценки. Консервативная тактика – госпитализировать пациента в психиатрический стационар. В некоторых случаях это может оказаться неразумным или непрактичным. Если врачу удается установить контакт с пациентом и лично его наблюдать, а также если друзья или родственники могут надежно присматривать за пациентом до следующего визита, пациента можно наблюдать амбулаторно. В целом любой пациент с суицидальными мыслями или попытками при депрессии с психотическими симптомами, при неспособности себя обслуживать, в состоянии острой интоксикации или пациент, в отношении благополучия которого у врача возникают малейшие сомнения, должен быть госпитализирован и наблюдаться в стационаре.

Существует крайне мало препаратов, которые действуют достаточно быстро, чтобы быть полезными при неотложной помощи в подобных случаях. Единственным исключением является кетамин, антагонист NMDA-рецепторов, являющийся обезболивающим препаратом, который может вызвать зависимость. Внутривенное его введение в дозах, меньших, чем применяются для анестезии, вызывает острые симптомы деперсонализации, которые, однако, через 1–2 ч проходят, сменяясь клиническим улучшением настроения, сохраняющимся до 1 нед. Кетамин оказался достоверно более

Таблица 10–2. Краткосрочные (6–12 мес.) факторы риска самоубийства при депрессии

Обсессивно-компульсивные черты
Выраженное чувство беспомощности
Паника, выраженная тревога и ажитация
Тотальная бессонница
Выраженные когнитивные расстройства и психотическое мышление
Отсутствие друзей в подростковом возрасте
Острое злоупотребление алкоголем
Рекуррентная депрессия

Цит. по: Fawcett J. et al., 1990; с изменениями.

эффективным по сравнению с плацебо (Berman R.M. et al., 2000; Zarate C.A.Jr et al., 2006), а по данным недавно проведенного исследования, он превосходит по эффективности также мидазолам (Murrough J.W. et al., 2013a). Однако пока остается неясным, как лечить больных после инфузии, а попытки опробовать некоторые препараты и схемы терапии оказались безуспешными. Инфузии кетамина в течение 2 нед. также оказались эффективными (Murrough J.W. et al., 2013b), но такая форма терапии не практична. Более того, неясно, связан ли механизм благоприятного эффекта с антагонизмом по отношению к NMDA-рецепторам. Этот препарат связывается также с опиоидными μ-рецепторами. И поскольку кетамин вызывает зависимость, и мы не знаем, можно ли будет длительно применять его, следует отказаться от рутинного клинического применения этого препарата (Schatzberg A.F., 2014), хотя в отношении острых ситуаций такое мнение можно оспорить. Недавно появилось сообщение о создании эффективной лекарственной формы кетамина для назального применения (Lapidus K.A. et al., 2014), а одна фармацевтическая компания проводит клинические испытания назальной формы (S)-кетамина.

Учитывая факторы краткосрочного риска, выявленные J.Fawcett и соавт. (1990), бензодиазепины, возможно, применяются для неотложной и срочной помощи пациентам с суицидальными мыслями реже, чем следовало бы. Бензодиазепины могут оказывать немедленное действие на такие факторы риска, как тяжелая бессонница и тревога. Чувство безнадежности отчасти обусловлено уверенностью пациента в том, что он никогда не испытает облегчения. Когда состояние пациента быстро улучшается после приема бензодиазепина, система его убеждений может измениться в достаточной степени, чтобы уменьшился риск суицида в ближайшее время. Нами показано, что лоразепам в дозе 0,5–1,0 мг 4 раза в день с последним приемом на ночь может значительно улучшить состояние пациентов с депрессией, даже без выраженной тревоги. И все же опыт применения бензодиазепинов в острых ситуациях у больных с суицидальными мыслями недостаточен (Youssef N.A., Rich C.L., 2008). Следует также учесть, что у некоторых больных с суицидальными мыслями бензодиазепины могут усугубить депрессию или вызвать растормаживающий эффект, поэтому пациентов с суицидальными мыслями, получающих бензодиазепины, необходимо наблюдать.

Следует рассмотреть возможности ряда других методов неотложной помощи пациентам с суицидальными намерениями. Один из них – электросудорожная терапия (ЭСТ). ЭСТ может действовать очень быстро при суицидальных намерениях, связанных с тяжелой депрессией, и может спасти жизнь пациента. Среднее количество сеансов ЭСТ при депрессии в США составляет 8–9, следовательно, нередко значительное улучшение наблюдается уже в первые 2 недели лечения. Помимо этого, получены доказательства того, что быстрое титрование дозы некоторых антидепрессантов обеспечивает более быстрый эффект. Например, в премаркетинговых исследованиях, в том числе S.A.Montgomery (1993), показано, что венлафаксин начинает действовать быстрее, если дозу повышают до 300 мг и более в первые 7 дней лечения.

Таблица 10–3. Передозировка антидепрессантов и методы лечения

Препарат	Токсическая доза	Признаки интоксикации	Лечение
ТЦА	>1500 мг (имипрамин и большинство ТЦА)	Антихолинергические симптомы, аритмия, гипотензия, делирий, судороги	Промывание желудка, введение растворов, мониторинг сердечной деятельности
ИМАО	≥2 мг/кг	Возбуждение ЦНС, гипо- или гипертензия, делирий, лихорадка, аритмия, судороги, рабдомиолиз	Промывание желудка, введение растворов, мониторинг сердечной деятельности, антигипертензивные препараты, охлаждение тела, бензодиазепины при симптомах, связанных с ЦНС, диета при терапии ИМАО
Бупропион	>2 г	Возбуждение ЦНС, судороги	Промывание желудка, бензодиазепины, антиконвульсанты
СИОЗС	Неизвестна	Возбуждение ЦНС, сонливость, раздражение ЖКТ	Промывание желудка, поддерживающая терапия
ИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин)	Неизвестна	Кардиотоксичность, гипотензия, судороги, серотониновые эффекты	Промывание желудка, поддерживающая терапия

К сожалению, мы обнаружили, что многие пациенты не переносят быстрого титрования дозы. Другая стратегия более быстрого эффекта при депрессии с суицидальными мыслями – усиление действия различных антидепрессантов психостимуляторами и солями лития. Об антисуицидальных свойствах солей лития, пожалуй, известно больше, чем о таковых свойствах других препаратов. Соли лития у больных с аффективными расстройствами, по-видимому, снижают частоту как завершенного суицида, так и суицидальных попыток (Cipriani A. et al., 2005; Kovacsics C.E. et al., 2009; Prien R.F. et al., 1984); в настоящее время эти препараты одобрены FDA в качестве средства профилактики суицида. Однако небольшая широта терапевтического действия делает их непригодными для применения в отделениях неотложной помощи. С другой стороны, соли лития являются подходящими препаратами для больных, которых экстренно госпитализируют в связи с суицидальным поведением.

Многие пациенты с депрессией совершают суицидальные попытки с использованием антидепрессантов. Смертельные случаи, связанные с антидепрессантами, чаще всего были вызваны передозировкой ТЦА (табл. 10–3). Частая причина смерти в этих случаях – злокачественные аритмии. Лечение в случае передозировки ТЦА включает промывание желудка с активированным углем (50 г суспензии, затем повторное введение по 25 г через назогастральный зонд), а также госпитализацию в стационар для наблюдения

за сердечной деятельностью, введение растворов для устранения адренергической блокады, физостигмин в дозе 1 мг внутримышечно при тяжелых антихолинергических симптомах, а также при необходимости коррекции ацидоза гидрокарбонатом натрия.

Передозировка ИМАО в дозах 2 мг/кг может быть летальной. Причиной смерти при передозировке ИМАО являются различные нарушения от аритмии и сердечно-сосудистого коллапса до рабдомиолиза и почечной недостаточности. Неотложная помощь при передозировке включает промывание желудка, соблюдение диеты для ИМАО, мониторинг сердечной деятельности в течение не менее чем 24 ч, применение бензодиазепинов для уменьшения активации ЦНС и применение нитропруссида натрия или фентоламина 5 мг внутривенно для устранения гипертензии.

ИМАО также связаны с другим неотложным состоянием – развитием серотонинового синдрома. Сочетание ИМАО с серотонинергическими препаратами, например СИОЗС и кломипрамином (см. гл. 3 «Антидепрессанты»), – наиболее частые причины серотонинового синдрома. Симптомы серотонинового синдрома: тремор, потливость, ригидность, миоклонус и вегетативная дисрегуляция, которая может прогрессировать до гипертермии, рабдомиолиза, комы и смерти. Лечение серотонинового синдрома включает отмену вызывающих его препаратов, наблюдение за функциями жизнеобеспечения и поддержание их. Часто помогают охлаждающие простыни. Для устранения серотонинового синдрома иногда используют ципрогептадин – общий антагонист серотонина (5-гидрокситриптамина; 5-НТ) иногда применяется перорально в дозах до 16 мг/сут. Дантролен в дозах до 1 мг/кг внутривенно дробно применяли в тяжелых случаях для лечения ригидности и предотвращения рабдомиолиза. Тем не менее основа лечения серотонинового синдрома – отмена вызывающих его препаратов и обеспечение поддерживающей терапии.

К счастью, многие из новейших антидепрессантов значительно менее опасны при передозировке, чем ТЦА и ИМАО. Передозировка СИОЗС и 5-НТ-антагонистов часто протекает бессимптомно или может сопровождаться желудочно-кишечными расстройствами, возбуждением и сонливостью. Метод выбора – промывание желудка и поддерживающая терапия. Управления по надзору за лекарственными средствами Великобритании предупреждают, что передозировка венлафаксина чаще бывает смертельной, чем передозировка СИОЗС. Согласно их данным, риск смертельного исхода при передозировке венлафаксина сопоставим с таковым для передозировки ТЦА. Результаты анализа данных по венлафаксину, выполненного FDA, привели к изменению инструкции к венлафаксину в 2006 г., в которой теперь указано, что риск смертельного исхода при передозировке венлафаксина выше, чем при передозировке СИОЗС, но ниже, чем при передозировке ТЦА. Потенциальные причины смертельного исхода при передозировке не ограничиваются сердечными нарушениями, но также включают судорожные припадки, рабдомиолиз и другие последствия. Пациенты, принимающие венлафаксин, страдают более тяжелыми психическими расстройствами,

чем принимающие СИОЗС, и это может быть связано с более высоким риском передозировки венлафаксина (Rubino A. et al., 2007). Один из возможных механизмов повышенного риска смерти при передозировке – влияние на натриевые каналы. Передозировка бупропиона в целом менее опасна, чем передозировка ТЦА. Тем не менее зафиксирован один случай смерти при передозировке бупропиона в результате нейротоксичности и судорог (см. гл. 3 «Антидепрессанты»).

Острые психотические реакции

Психотические симптомы могут развиваться при интоксикации психоактивными веществами, мании, депрессии, шизофрении, деменции, делирия и других расстройств. По возможности необходимо исключить органическую причину психоза на основании данных анамнеза, осмотра, а также по результатам анализов мочи и/или крови на содержание наркотических средств.

Смешанные психотические реакции

При психотических реакциях, которые предположительно связаны с токсическими эффектами запрещенных или разрешенных препаратов, возможны различные сложные клинические проявления. Пациенты, использующие запрещенные препараты, обычно употребляют несколько препаратов и алкоголь одновременно. Пациенты с шизофренией злоупотребляют психоактивными препаратами и/или алкоголем, а индуцированные этими веществами психозы иногда персистируют и приобретают картину, неотличимую от шизофрении, которая может сохраняться в течение дней или недель. Фармакотерапевтическая проблема состоит в выборе между высокими дозами антипсихотиков, бензодиазепинов и внимательным наблюдением одновременно с проведением анализов мочи или крови на содержание запрещенных препаратов, выявлением возможных соматических причин состояния и сбором анамнеза у друзей или родственников. Пациентам в состоянии интоксикации алкоголем или седативными препаратами не следует назначать бензодиазепины, однако их часто применяют для лечения синдрома отмены ЦНС-депрессантов.

Шизофренические, шизофреноформные и маниакальные психозы

Если вероятность интоксикационного психоза низка и пациент находится в состоянии острого психоза – параноидного, дезорганизованного, галлюцинаторного, ажитированного, агрессивного и т.д., показаны стратегии быстрой транквилизации, рассмотренные выше. Часто пациенты не отказываются принимать галоперидол перорально; в этом случае предпочтительны жидкие формы, поскольку можно убедиться в том, что пациент проглотил препарат.

Эффективны все парентеральные антипсихотики, например: хлорпромазин (50 мг), арипипразол (9,75 мг), оланзапин (10–30 мг), зипрасидон (10–20 мг), галоперидол (5–10 мг). Обычно при использовании типичных

антипсихотиков требуются противопаркинсонические препараты для устранения острой дистонии.

Острая мания лечится комбинацией антипсихотиков, бензодиазепинов и нормотимиков. Нагрузочные дозы лития нецелесообразны, тогда как нагрузочные дозы вальпроата могут ускорить эффект. Вальпроат для перорального приема в нагрузочных дозах 20 мг/кг/сут. обеспечивает умеренный антиманиакальный эффект, наступающий в течение нескольких дней. Стандартные дозы нормотимиков обеспечивают достаточный эффект через неделю и больше. Бензодиазепины могут быть так же эффективны, как антипсихотики, при лечении острой непсихотической мании. Тем не менее пациенты как в состоянии психоза, так и без психоза одинаково хорошо отвечают на атипичные антипсихотики, которые при острой мании действуют быстрее, чем нормотимики. Поэтому мы обычно назначаем атипичные антипсихотики пациентам с манией, а при необходимости добавляем бензодиазепины или нормотимики.

Если пациент в состоянии психоза сообщает данные анамнеза и имеет предпочтения из доступных антипсихотиков или если родственники или медицинские записи дают информацию о предпочтительности тех или иных препаратов, следует назначать препараты, в соответствии с этими сведениями наилучшие для данного пациента.

Пациенты могут поступать в отделение неотложной помощи с различными осложнениями терапии антипсихотиками (табл. 10–4). Одна из частых причин – острые ЭПС. Наиболее тяжелый из острых ЭПС – дистония. Как обсуждалось в главе 4 («Антипсихотики»), мужчины молодого возраста наиболее подвержены острым дистоническим реакциям, которые могут проявляться окулогирными кризами, опистотонусом, кривошеей, тризмом или ларингоспазмом. Все дистонические реакции пугают пациентов, однако ларингоспазм может завершиться летальным исходом из-за обструкции дыхательных путей. Тяжелые дистонические реакции возможны на любом этапе лечения, но чаще развиваются через несколько дней после начала приема нейролептиков. Высокопотенциальные типичные антипсихотики в большей степени вызывают дистонию. Наиболее эффективное и быстрое лечение дистонии – дифенгидрамин внутривенно 50 мг или бензтропин 2 мг каждые 30 минут до разрешения дистонии. При ларингоспазме может потребоваться интубация и лоразепам внутривенно для устранения спазма. Атипичные антипсихотики реже вызывают дистонические реакции, однако в редких случаях таковые возможны.

Передозировка антипсихотиков редко бывает смертельной. Тем не менее передозировка может привести к гипотермии, гипертермии, тяжелым ЭПС и, иногда, аритмии. Низкопотенциальные антипсихотики могут дополнительно вызывать антихолинергические токсические эффекты и гипотензию. Гипотензия также может быть осложнением передозировки рисперидона. Все антипсихотики снижают порог судорожной готовности, однако при передозировке клозапина это особенно опасно. Группы повышенного риска передозировки антипсихотиков включают пациентов с психотической

Таблица 10–4. Осложнения применения антипсихотиков, требующие неотложной помощи

Осложнение	Факторы риска	Клиническая картина	Лечение
Дистония	Возраст <40 лет, мужчины, высокопотенциальные препараты	Кривошея, опистотонус, окулогирный криз, тризм, ларингоспазм	Дифенгидрамин (в/в) или бензтропин (в/в); лоразепам и поддержание проходимости дыхательных путей при ларингоспазме
Передозировка	Возраст <40 лет, мужчины, шизофрения, психотическая депрессия	Гипотермия/гипертермия, ЭПС, гипотензия, антихолинергическая токсичность, судороги, аритмия	Промывание желудка, введение растворов, противопаркинсонические препараты при ЭПС, мониторинг сердечной деятельности
ЗНС	Обезвоживание, применение солей лития, высокие дозы	Делирий, гипертермия, тяжелые ЭПС, вегетативная нестабильность, повышение уровня креатинкиназы и показателей нарушения функции печени	Отменить антипсихотики, дантролен (в/в), бромокриптин, лоразепам (в/в)

депрессией и больных шизофренией молодого возраста с высоким уровнем образования. При передозировке антипсихотиков обычно эффективно промывание желудка и поддержание витальных функций, в том числе гидратация, применение противопаркинсонических средств при ЭПС и мониторинг сердечной деятельности.

ЗНС – относительно редкое осложнение терапии передозировки антипсихотиков, которое обсуждалось в главе 4. Это неотложное состояние, которое проявляется тяжелыми ЭПС, делирием, гипертермией и вегетативными нарушениями. Как типичные, так и атипичные антипсихотики, в том числе клозапин, иногда вызывают ЗНС. Основные факторы риска ЗНС – обезвоживание, одновременный прием солей лития и быстрое титрование до высоких доз любых типичных нейролептиков. Лечение заключается в немедленной отмене антипсихотиков, поддержке витальных функций и назначении дантролена натрия в качестве миорелаксанта в дозе 0,8–1 мг/кг каждые 6 часов до 2 нед.; более длительное применение этого препарата может вызвать избыточное угнетение дыхания и атрофию мышц. Бромокриптин в дозах до 5 мг 3 раза в день может редуцировать некоторые ЭПС; также может быть

эффективен лоразепам в дозе 1 мг внутривенно 3 раза в день. Сообщается об эффективности ЭСТ в резистентных случаях ЗНС.

Делирий

Критерии DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) и DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) для делирия включают нарушение сознания, изменение когнитивных функций, флуктуирующее течение и органическую причину расстройства.

Частые причины делирия – отмена или передозировка препаратов, эндокринопатии, метаболические нарушения и инфекции. Пациенты старческого возраста имеют наибольший риск развития делирия, хотя он может развиться в любом возрасте. Делирий – соматическое состояние, требующее неотложной помощи и связанное с осложнениями и высокой смертностью.

Клиническое ведение пациентов с делирием основано на поиске его причины и поддержке функций жизнеобеспечения. Часто требуется фиксация пациента, которая обычно предпочтительнее введения психотропных препаратов, которые могут осложнять клиническую картину и затруднять диагностику. Если при делирии с возбуждением необходимо применение препаратов, средствами выбора могут быть высокопотенциальные антипсихотики в низких дозах. Такие препараты, как галоперидол, не вызывают значимых антихолинергических или α-адренергических симптомов и обычно не угнетают сердечную и дыхательную деятельность. Стандартные дозы галоперидола для лечения пожилых больных с делирием составляют 0,5 мг 2 раза в день. Другой возможный метод фармакотерапии – низкие дозы 3-гидроксибензодиазепинов, например лоразепама или оксазепама, которые не образуют активных метаболитов, имеют короткий период полужизни и хорошо метаболизируются даже у пожилых больных. Лоразепам можно применять в дозах 0,5–1 мг внутривенно каждые 30 минут, если вводить медленно, чтобы избежать высокого пика концентрации в плазме и последующего угнетения дыхания. Оксазепам не выпускается в форме для парентерального введения и имеет еще один недостаток: он медленно всасывается и поэтому медленно начинает действовать. Если пациент способен принимать препараты перорально, можно рассмотреть возможность приема 15 мг оксазепама по мере необходимости, однако в целом это менее желательно, чем применение лоразепама. Другая стратегия, которая с некоторым успехом применялась при послеоперационном делирии, предусматривает назначение габапентина (Leung J.M. et al., 2006). Габапентин также облегчает послеоперационные боли и снижает потребность в анальгетиках.

Выраженная тревога

Пациенты могут обращаться за неотложной помощью в состоянии паники, выраженного страха и тревоги, а также со многими соматическими симпто-

мами. Симптомы выраженной тревоги могут быть связаны с различными соматическими состояниями, в том числе гипертиреозом, гипогликемией, ишемической болезнью сердца, карциноидным синдромом и феохромоцитомой. Помимо этого, выраженная тревога может быть признаком других психических расстройств, в том числе шизофрении, острой интоксикации препаратами, отмены алкоголя и депрессии.

Тревожные расстройства, с которыми пациенты чаще всего обращаются в отделение неотложной помощи, – панические атаки и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В случаях, когда можно быстро исключить соматическую причину тревоги или у пациента в анамнезе выявляются панические атаки, наиболее предпочтителен диазепам за счет быстрого начала действия после приема. По мере необходимости можно применять дозы 5 или 10 мг в зависимости от выраженности тревоги и предшествующего ответа пациента на седативные средства. Если требуется внутримышечное введение, то диазепам, напротив, не лучший выбор из-за недостаточно стабильного всасывания. Лоразепам в дозе 1 мг внутримышечно каждый час эффективен при острой выраженной тревоге. Антидепрессанты показаны для длительного лечения панического расстройства, однако они медленно начинают действовать и не оказывают немедленного эффекта при острой выраженной тревоге. Соответственно, в первые недели терапии панического расстройства следует применять бензодиазепины в комбинации с антидепрессантами. Через месяц бензодиазепины можно постепенно отменить после того, как начнет действовать антидепрессант. Клоназепам также эффективен при паническом расстройстве, его можно назначать в стартовой дозе 0,5 мг 2 раза в день. Иногда эффективны антиконвульсанты, например габапентин или тиагабин, однако они действуют не так быстро, как бензодиазепины.

Пациенты с ПТСР могут обращаться в отделение неотложной помощи с выраженными симптомами возбуждения вегетативной нервной системы при флэшбэках, вторгающихся (интрузивных) мыслях и бессоннице. Важно обследовать пациента на предмет таких коморбидных состояний, как депрессия и злоупотребление психоактивными веществами. При ПТСР с тревогой и агрессией следует использовать методы быстрой транквилизации, указанные ранее. Также в начале лечения могут быть эффективны β-блокаторы для купирования вегетативной гиперактивации. Тем не менее длительное лечение, в том числе с применением антидепрессантов и нормотимиков, лучше начинать после редукции острого стресса и организации длительного наблюдения.

Некоторые специалисты предпочитают назначать низкие дозы антипсихотиков пациентам с пограничным или другими расстройствами личности в состоянии острого кризиса. Если в анамнезе пациента выявляется злоупотребление седативными препаратами, можно назначить оланзапин в дозе 5–10 мг, кветиапин в дозе 25–50 мг или хлорпромазин в дозе 25–50 мг. Седация хлорпромазином обычно сохраняется в течение многих часов, иногда дольше, чем требуется. В случаях резкой отмены препаратов на фоне

зависимости от седативных средств следует учитывать вероятность реакции отмены. Буспирон можно применять при тревожных расстройствах, однако однократный прием препарата не купирует острые симптомы тревоги.

Ступор и кататония

Кататония – синдром, который может быть связан с различными соматическими и психическими расстройствами. Она имеет отдельный диагностический код в DSM-5. Кататония характеризуется каталепсией и восковидной гибкостью, мутизмом, невыполнением инструкций или сопротивлением попыткам движения (негативизм) и периодами возбуждения. Причины кататонии различны: от метаболических расстройств, например печеночной энцефалопатии и кетоацидоза, до постиктальных состояний и поражения базальных ганглиев. Аффективные расстройства – наиболее типичная психическая причина кататонии, однако этот синдром часто встречается и при шизофрении.

В большинстве случаев кататония не связана с психическими заболеваниями. Поэтому требуются тщательный сбор анамнеза, осмотр и лабораторное обследование. Если удается исключить соматические или неврологические причины ступора, то, как правило, показана госпитализация в психиатрический стационар. Если информация о пациенте отсутствует, внутривенное введение бензодиазепинов (например, лоразепама в дозе 1–2 мг) иногда может помочь собрать анамнез, поскольку его введение позволяет пациенту говорить относительно свободно. В прошлом с этой целью применяли амобарбитал натрия. Однако этот подход требовал от врача определенного опыта, и его применяли в стационаре (см. гл. 6 «Противотревожные препараты»). Амобарбитал натрия вводят внутривенно со скоростью до 50 мг/мин до максимальной дозы 700 мг. Дозу титруют в зависимости от массы тела и возраста пациента; чем меньше масса тела и больше возраст, тем ниже требуемая доза. Применение высоких доз сопряжено со значительным риском угнетения дыхания, что требует доступности каталки и, возможно, второго доступа к вене на случай развития осложнений.

Известны летальные формы кататонии с развитием гипертермии, выраженной ригидности, с изменениями психического состояния, разрушением мышц, рабдомиолизом и почечной недостаточностью. Такую так называемую летальную, или злокачественную, кататонию бывает трудно дифференцировать от ЗНС. Различать эти состояния очень важно, поскольку при летальной кататонии иногда эффективны антипсихотики, тогда как при ЗНС они противопоказаны. К счастью, как при ЗНС, так и при летальной кататонии может быть эффективной ЭСТ.

Направление в отделение неотложной помощи

На основании информации, полученной по телефону или во время очного обследования, психиатры иногда направляют психиатрических больных в неотложные отделения многопрофильных больниц. Несомненная или пред-

полагаемая передозировка, необъяснимые состояния спутанности сознания или тяжелые побочные эффекты психотропных средств (например, связанные с ИМАО гипертонические кризы или острая дистония) – примеры обоснованных направлений в многопрофильный стационар.

Психиатрам важно помнить, что врачи отделения неотложной помощи могут меньше знать о фармакологических эффектах психотропных препаратов, несмотря на естественную надежду, что врач отделения неотложной помощи знает все и имеет доступ к любой информации. По этой причине, чтобы убедиться, что нет больших пробелов в знаниях, обоснованно позвонить в отделение неотложной помощи до поступления пациента и/или после его первичного осмотра. Например, многие врачи никогда не слышали о том, что добавление меперидина к ИМАО может привести к летальному исходу. Некоторые врачи, не знающие о том, что ТЦА оказывают хинидиноподобные эффекты на проводимость миокарда, могут вводить хинидин для лечения аритмии, вызванной передозировкой ТЦА. Нередко в отделении неотложной помощи пациенты с сильной головной болью, связанной с гипертоническим кризом, могут оставаться без должного лечения, т.е. их заставляют ждать до того, как головная боль пройдет самостоятельно.

Если состояние пациента требует госпитализации и известно, что в прошлом он употреблял бензодиазепины, психиатр должен предупредить персонал стационара о симптомах отмены, например судорогах и делирии. Также врачу отделения неотложной помощи можно сообщить о том, что передозировка СИОЗС, антагонистов 5-HT_2-серотониновых рецепторов, венлафаксина и бупропиона обычно относительно безопасна. По нашему опыту, сотрудники отделения неотложной помощи заинтересованы в такой поддержке и благодарны, когда ответственный психиатр связывается с ними и предоставляет клиническую и психофармакологическую информацию.

Литература

Allen MH, Currier GW, Carpenter D, et al; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005: The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies 2005. J Psychiatr Pract 11(Suppl 1):5–108, quiz 110–112, 2005 16319571

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013

Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, et al: Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. Psychopharmacology (Berl) 188(3):281–292, 2006a 16953381

Andrezina R, Marcus RN, Oren DA, et al: Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: sub-analysis of a double-blind study. Curr Med Res Opin 22(11):2209–2219, 2006b 17076982

Barlow CB, Rizzo AG: Violence against surgical residents. West J Med 167(2):74–78, 1997 9291743

Bazire S: MAOIs and narcotic analgesics (letter). Br J Psychiatry 151:701–710, 1987 2895679

Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry 47(4):351–354, 2000 10686270

Bongar B: Suicide Guidelines for Assessment, Management and Treatment. New York, Oxford University Press, 1992

Breier A, Wright P, Birkett M, et al: Intramuscular olanzapine: dose-related improvement in acutely agitated patients with schizophrenia. Presentation at the 154th annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, May 5–10, 2001

Browne B, Linter S: Monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesics: a critical review of the implications for treatment. Br J Psychiatry 151:210–212, 1987 2891392

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. Am J Psychiatry 162(10):1805–1819, 2005 16199826

Cole J: Drugs and seclusion and restraint. McLean Hospital Journal 10:37–53, 1985

Crome P: Antidepressant overdosage. Drugs 23(6):431–461, 1982 6213400

Dubin WR, Feld JA: Rapid tranquilization of the violent patient. Am J Emerg Med 7(3):313–320, 1989 2565724

Dubin W, Stolberg R: Emergency Psychiatry for the House Officer. New York, SP Medical & Scientific Books, 1981

Dubin WR, Waxman HM, Weiss KJ, et al: Rapid tranquilization: the efficacy of oral concentrate. J Clin Psychiatry 46(11):475–478, 1985 2865251

Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, et al: Time-related predictors of suicide in major affective disorder. Am J Psychiatry 147(9):1189–1194, 1990 2104515

Goldberg RJ, Dubin WR, Fogel BS: Behavioral emergencies. Assessment and psychopharmacologic management. Clin Neuropharmacol 12(4):233–248, 1989 2680076

Hillard JR (ed): Manual of Clinical Emergency Psychiatry. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990

Hughes DH: Trends and treatment models in emergency psychiatry. Hosp Community Psychiatry 44(10):927–928, 1993 8225271

Hyman SE, Tesar GE: Manual of Psychiatric Emergencies, 3rd Edition. Boston, MA, Little, Brown, 1994

Keating GM: Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia. CNS Drugs 27(6):479–489, 2013 23740380

Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD: Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. Annu Rev Pharmacol Toxicol 49:175–198, 2009 18834309

Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al: A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder (Epub ahead of print). Biol Psychiatry (Apr):3, 2014 24821196

Lavoie FW, Carter GL, Danzl DF, Berg RL: Emergency department violence in United States teaching hospitals. Ann Emerg Med 17(11):1227–1233, 1988 3189977

Leung JM, Sands LP, Rico M, et al: Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. Neurology 67(7):1251–1253, 2006 16914695

Meehan K, Zhang F, David S, et al: A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. J Clin Psychopharmacol 21(4):389–397, 2001 11476123

Meehan KM, Wang H, David SR, et al: Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology 26(4):494–504, 2002 11927174

Möller HJ, Kissling W, Lang C, et al: Efficacy and side effects of haloperidol in psychotic patients: oral versus intravenous administration. Am J Psychiatry 139(12):1571–1575, 1982 7149056

Montgomery SA: Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. J Clin Psychiatry 54(3):119–126, 1993 8468312

Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Ahrens B: The antisuicidal and mortalityreducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. Can J Psychiatry 48(7):433–439, 2003 12971012

Munizza C, Furlan PM, d'Elia A, et al: Emergency psychiatry: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand Suppl 374:1–51, 1993 7905227

Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al: Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Am J Psychiatry 170(10):1134–1142, 2013a 23982301

Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al: Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry 74(4):250–256, 2013b 22840761

Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonateimipramine combination. Arch Gen Psychiatry 41(11):1096–1104, 1984 6437366

Puryear DA: Proposed standards in emergency psychiatry. Hosp Community Psychiatry 43(1):14–15, 1992 1544641

Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al: Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. BMJ 334(7587):242, 2007 17164297

Saklad SR, Ereshefsky L, Jann MW, et al: Usefulness of injectable and oral -lorazepam in psychotic and developmentally disabled patients. Paper presented at the 138th annual meeting of the American Psychiatric Association, Dallas, TX, May 20–23, 1985

Schatzberg AF: A word to the wise about ketamine. Am J Psychiatry 171(3):262–264, 2014 24585328

Szuster RR, Schanbacher BL, McCann SC, McConnell A: Underdiagnosis of psychoactive-substance-induced organic mental disorders in emergency psychiatry. Am J Drug Alcohol Abuse 16(3-4):319–327, 1990 2288329

Weissberg MP: Emergency psychiatry: a critical educational omission (editorial). Ann Intern Med 114(3):246–247, 1991 1984751

Wright P, Lindborg SR, Birkett M, et al: Intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. Can J Psychiatry 48(11):716–721, 2003 14733451

Youssef NA, Rich CL: Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. Ann Clin Psychiatry 20(3):157–169, 2008 18633742

Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al: A randomized trial of an N-methyl-Daspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 63(8):856–864, 2006 16894061

11

Фармакотерапия расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ

Иногда у пациентов с расстройствами, связанными с приемом психоактивных веществ, необходимо или целесообразно назначение медикаментозной терапии, однако редко ее бывает достаточно для излечения заболевания. Если злоупотребление запрещенными препаратами связано с депрессией и имеет целью облегчение душевной боли, или возникает во время мании вследствие избыточной активности и неконтролируемого гедонизма, или обусловлено некоторыми другими коморбидными основными расстройствами по Оси I, может быть эффективна терапия основного психического расстройства. К сожалению, некоторые пациенты с отчетливыми психопатологическими синдромами (например, депрессией, БАР, шизофренией) продолжают злоупотреблять нелегальными препаратами даже в состоянии частичной или полной ремиссии, тогда как у других при адекватной терапии редуцируется и основное расстройство, и злоупотребление.

Тем не менее существует специфическая лекарственная терапия некоторых компонентов химической зависимости. Так, возможно применение медикаментов для устранения симптомов отмены, вызванных физической зависимостью от седативных или опиатных препаратов. Метадон или бупренорфин в качестве поддерживающей терапии – длительно действующий, более пригодный для применения и менее опасный препарат, чем героин. Метадон может использоваться неограниченно долго в попытке заменить героин. Налтрексон (агонист опиатных рецепторов) также может применяться неограниченно долго, чтобы предотвратить эйфорию от героина. Налтрексон также эффективен в поддерживающей терапии алкоголизма.

Дисульфирам (Антабус) иногда применяется при хроническом алкоголизме, чтобы вызвать у пациента неприятные ощущения при употреблении алкоголя. В качестве альтернативы для снижения риска рецидива у пациентов, страдающих алкоголизмом, можно использовать такие препараты, как налтрексон или акампрозат.

Некоторые классы нелегальных препаратов, безусловно, не вызывают выраженной физической зависимости. К ним относятся каннабис, ингаляционные препараты и галлюциногены (например, диэтиламид лизергиновой кислоты [ЛСД] и мескалин). Симптомы отмены также редко наблюдаются при употреблении фенциклидина (PCP). Эти препараты можно отменять резко, даже при частом употреблении высоких доз. Тем не менее лекарственная терапия, которая могла бы способствовать уменьшению или полному прекращению употребления этих препаратов, была бы полезна в клинической практике. Вещества, зависимость от которых постоянно или периодически требует медикаментозной терапии, включают психостимуляторы, опиаты, седативно-снотворные препараты и алкоголь.

Было разработано и исследовалось множество интересных и даже казавшихся перспективными препаратов против злоупотребления различными психоактивными веществами, однако основная, рекомендуемая и доступная терапия изменилась крайне незначительно. Это обстоятельство вызывает тревогу, досаду или даже раздражение. Тем не менее общепризнано, что различные психосоциальные подходы к лечению злоупотребления психоактивными веществами, особенно опиатами, кокаином и алкоголем более эффективны, чем доступная сегодня и предполагаемая в будущем лекарственная терапия. Также считается, что лекарственная терапия должна применяться в контексте психосоциального лечения, в том числе в контексте 12-шагового и антикомпульсивного аспекта терапии.

За последние более чем 10 лет лишь один новый препарат был зарегистрирован для лечения алкоголизма – акампрозат (Кампрал). Акампрозат был одобрен FDA в 2004 г., хотя он применяется в Европе с начала 1990-х годов.

Согласно опубликованным данным, бупренорфин (агонист-антагонист опиатных рецепторов) эффективен как для детоксикации при отравлении опиатами, так и для поддерживающей терапии и потенциально превосходит метадон, особенно если он будет разрешен для применения без всех юридических ограничений, связанных с использованием метадона и L-α-ацетилметадола (LAAM). Бупренорфин был одобрен для поддерживающей терапии опиатной зависимости в 2002 г. В настоящее время его выпускают в форме сублингвальных таблеток 2 и 8 мг (Субутекс) и в инъекционной форме (Бупренекс). Бупренорфин также выпускается в сочетании с налоксоном (Субоксон) в форме сублингвальных таблеток (2 мг бупренорфина + 0,5 мг налоксона и 8 мг бупренорфина + 2 мг налоксона).

В ранних контролируемых исследованиях было обнаружено, что некоторые препараты (например, ТЦА) превосходят по эффективности плацебо при лечении зависимости от кокаина, однако в дальнейшем во многих других работах с таким же дизайном эти данные не подтвердились. Ждут

своего часа старые препараты в новых упаковках (например, дисульфирам при злоупотреблении кокаином) и совершенно новые подходы (например, антитела к кокаину).

Единственное несомненное достижение в фармакотерапии злоупотребления психоактивными веществами – некоторое число качественных контролируемых исследований, в которых показано, что при коморбидности злоупотребления с большой депрессией для улучшения состояния может быть достаточно терапии стандартными антидепрессантами без дополнительных усилий, направленных на то, чтобы вначале прекратить употребление вещества.

Недавно появились сообщения о целесообразности применения габапентина как средства, позволяющего уменьшить употребление алкоголя и марихуаны у лиц, злоупотребляющих этими веществами.

Тесты на содержание психоактивных веществ в организме

Для мониторинга и выявления приема нелегальных препаратов существует множество чувствительных тестов. Наиболее распространены скрининговые тесты на содержание препаратов в моче с оценкой «NIDA 5» (National Institute on Drug Abuse): это 5 классов препаратов, которые обычно определяют в федеральных программах лекарственного скрининга (каннабиноиды, опиаты, кокаин, амфетамин и фенциклидин). Многие лаборатории также имеют оборудование для выявления бензодиазепинов, барбитуратов, галлюциногенов и ингаляционных препаратов.

Методы скрининга на препараты в моче наименее инвазивны, экономичны и в большинстве случаев достаточно надежны. Стоимость таких тестов для медицинских учреждений составляет от 5 до 50 долларов. Результат анализа мочи может меняться при воздержании перед проведением теста. В основном определяется употребление препарата в течение 7 дней. Тем не менее может быть выявлено хроническое употребление каннабиса до 12 нед. до скрининга, а также однократный прием за несколько дней до теста. Анализ слюны обычно выполняют в лабораторных условиях, и он стоит дороже (20–100 долларов), чем скрининговый анализ мочи. Однако анализ слюны позволяет обнаружить употребление вещества незадолго перед анализом (приблизительно за 1 ч), которое может остаться незамеченным при скрининге мочи. Как и при анализе мочи, в анализе слюны в основном определяют препараты, которые употреблялись за последние 3 дня. Скрининг концентрации в крови – наиболее чувствительный, но и наиболее дорогостоящий метод. Для большинства психоактивных веществ при анализе крови наилучшим образом определяются препараты, принимавшиеся в последние 3–7 дней. Другие виды анализа (анализ волос, при котором выявляется употребление за последние 90 дней, и пластыри [анализ пота]), не отличаются ни точностью, ни удобством. Для большинства медицинских учреждений оптимальным сочетанием удобства, стоимости и надежности являются скрининговые методы анализа мочи.

Психостимуляторы

Психостимуляторы, в том числе кокаин, амфетамин и их различные формы, наиболее часто становятся предметом злоупотребления в США. По оценке NIDA, в настоящее время не менее 1–2% населения злоупотребляет кокаином, однако частота злоупотребления амфетамином ниже. Передозировка психостимуляторов или злоупотребление ими – одна из частых причин поступления в отделение неотложной помощи и госпитализации в городские больницы. При госпитализации пациента с зависимостью от психостимуляторов прием этих препаратов необходимо резко прекратить. Нет необходимости в постепенной отмене. У пациентов, принимавших высокие дозы психостимуляторов (например, более 50 мг D-амфетамина или несколько доз кокаина в день), часто наблюдается синдром отмены, который проявляется депрессией, слабостью, гиперфагией и сонливостью. При нестабильном состоянии такая депрессия отмены может быть достаточно тяжелой в первые несколько дней, а затем продолжаться недели, обычно в более легкой форме.

При отмене кокаина или в качестве средств длительной терапии апробировались различные препараты, в основном дофаминергические или норадренергические (дезипрамин, амантадин, бромокриптин, бупропион), а также флуоксетин, однако значимого эффекта не отмечалось. Имипрамин, дезипрамин и венлафаксин показали «многообещающие результаты» при депрессиях у пациентов с зависимостью от кокаина, обеспечивая редукцию и депрессивных симптомов, и употребления кокаина. Однако результатов этих контролируемых, но предварительных исследований еще недостаточно для формирования четких и обоснованных рекомендаций по применению этих препаратов у пациентов с большой депрессией, употребляющих кокаин.

В попытке уменьшить стимуляцию головного мозга, вызываемую кокаином, пытались использовать карбамазепин, но без желаемого эффекта. Предварительные исследования показали эффективность топирамата при кокаиновой зависимости (Reis A. D. et al., 2008). В качестве средств для улучшения мозгового кровотока при употреблении кокаина предполагаются блокаторы кальциевых каналов, однако их исследование находится на предварительном этапе.

Дисульфирам (Антабус) снова стали чаще использовать при лечении хронического алкоголизма, поскольку он подавляет дофамин-β-гидроксилазу, повышая концентрацию кокаина и дофамина в головном мозге. Можно предположить, что этот эффект может усилить кокаиновый «подъем», сделав его более выраженным и длительным, однако дисульфирам стимулирует тревожность, параноидные явления и дисфорию при употреблении кокаина. В нескольких небольших исследованиях дисульфирама показано уменьшение употребления кокаина, возможно, из-за страха пациентов употреблять алкоголь для модуляции вызванной кокаином ажитации. В одном исследовании употребление кокаина в группе дисульфирама уменьшалось даже у тех пациентов, которые отрицали употребление алкоголя в прошлом (Petrakis I.L. et al., 2000). Применяемые дозы дисульфирама составляли 250 мг/сут. Неясно,

насколько эта терапия безопасна при длительном применении, если пациенты употребляют алкоголь, несмотря на предупреждение об опасных реакциях.

Другой исследуемый подход предусматривает применение экопипама, блокатора дофаминовых D_1-рецепторов, и цитиколина, который ранее использовался при неврологических расстройствах для восстановления клеточных мембран. Применялся даже аспирин для предотвращения агрегации тромбоцитов и улучшения мозгового кровотока, а в одном исследовании – для улучшения нейропсихологических функций (O'Leary G., Weiss R.D., 2000).

Как отмечалось выше, в настоящее время разрабатывается кокаиновая «вакцина» – крупные антитела, которые связывают кокаин в жидкостях организма. Согласно результатам экспериментов на животных, этот подход перспективен. Недавно проведенное клиническое исследование показало, что кокаиновую «вакцину» можно будет применять и у людей; однако авторы отмечают, что эффект от нее был слабый и что необходимо разработать более совершенную вакцину (Martell B.A. et al., 2009).

Все вышеперечисленные методы терапии необходимо сочетать с ориентированной на злоупотребление психотерапией (Najavits L.M., Weiss R.D.,1994).

Злоупотребление амфетамином, даже с появлением относительно нового ингаляционного D-метамфетамина («льда»), похожего на «крэк», не вызвало изменений в психофармакотерапии (ни концептуальных, ни эмпирических), однако терапия, эффективная при употреблении кокаина, может быть полезна и при употреблении «спида».

Вопрос злоупотребления актуален и для психостимуляторов, которые назначаются врачом. Если у пациента клинически выраженная депрессия, и состояние улучшается только на фоне психостимуляторов, или наблюдается отчетливо выраженный дефицит внимания/гиперактивность у взрослых, и пациент принимает умеренные стабильные дозы для поддержания социально приемлемой адаптации, применение психостимуляторов терапевтически обосновано (см. гл. 8 «Психостимуляторы и другие быстродействующие препараты»). Если пациент принимает психостимуляторы в высоких дозах для достижения эйфории или повышает дозы до тех, которые вызывают паранойю или другие тяжелые симптомы, психостимуляторы безусловно противопоказаны.

Опиаты

Детоксикация

В группу опиатов входит героин – наиболее частый «уличный» наркотик – и подобные ему вещества. Кроме него этот большой класс включает часто применяемые терапевтические препараты, например: морфин, кодеин, метадон и другие рецептурные наркотические анальгетики. Симптомы абстиненции могут проявляться через 6 ч после последнего введения героина или другого короткодействующего опиата. В число симптомов отмены входят тревога, бессонница, зевота, потливость, насморк, затем расширенные зрачки, тремор, «гусиная кожа», озноб, анорексия и мышечные спазмы. Приблизи-

Таблица 11–1. Объективные признаки отмены опиатов

1. Пульс на 10 уд./мин больше исходного или больше 90 уд./мин в отсутствие тахикардии в анамнезе и в отсутствие данных об исходном уровне (исходную частоту пульса и дыхания измеряют через 1 ч после введения метадона)
2. Систолическое артериальное давление на 10 мм рт.ст. или более выше исходного уровня или более 160/95 мм рт.ст. у пациента без артериальной гипертензии
3. Расширенные зрачки
4. «Гусиная кожа», потливость, насморк или слезотечение

тельно через сутки после последнего приема повышается ЧСС, артериальное давление, частота дыхания и температура, возможны диарея, тошнота и рвота. Без лечения синдром достигает максимальной выраженности через 2–3 дня, затем разрешается в течение 10 дней, однако различные легкие симптомы могут сохраняться на протяжении недель.

Поскольку уличный героин обычно действует слабо, некоторые люди, которые употребляют героин нелегально, не испытывают настоящей физической зависимости. Помимо этого, пациенты, употребляющие как уличные, так и назначаемые врачом опиаты, с действительной физической зависимостью или без нее, часто осознанно или неосознанно преувеличивают тяжесть состояния при отмене в попытке получить дополнительные опиаты от врача. По этой причине лекарственная терапия синдрома отмены должна быть основана на объективных признаках отмены, а не на субъективных жалобах. Эти признаки перечислены в таблице 11–1.

Метадон – длительно действующий опиат, который применяют для лечения синдрома отмены, поскольку он обладает лучшими фармакокинетическими свойствами (более длительный период полувыведения). Более короткодействующий препарат, например морфин, пришлось бы вводить каждые несколько часов, чтобы устранить синдром отмены, тогда как метадон выполняет эту функцию при назначении 2 раза в день. Начальная доза метадона составляет 10 мг и применяется перорально в жидкой или измельченной таблетированной форме, чтобы пациент не следил за настоящей и последующими дозами во время детоксикации. Необходимо оценивать состояние пациента каждые 4 часа и при наличии 2 из 4 критериев из таблицы 11–1 дополнительно вводить 10 мг метадона. Если пациент не отменил поддерживающую терапию высокими дозами метадона, в первые 24 часа требуется не более 40 мг метадона.

Общая доза метадона в первые 24 часа должна в дальнейшем использоваться как стабилизационная доза. Эту дозу вводят на следующий день в 2 приема (например, по 15 мг в 8:00 и 20:00) в жидкой или измельченной форме. Персонал должен тщательно контролировать прием препарата пациентом, чтобы предотвратить нарушения режима терапии. Далее стабилизационная доза снижается на 5 мг/сут. до полной отмены наркотического препарата. В случае физической зависимости от седативных препаратов и опиатов пациенту следует продолжать прием стабилизационных поддерживающих доз метадона без их уменьшения до полной отмены седативного препарата.

В последние несколько лет в некоторых центрах применяли альтернативный фармакологический подход к лечению синдрома отмены опиатов. Этот подход предполагает применение неопиатного антигипертензивного препарата клонидина, который в основном обладает свойствами α_2-адреномиметика. Он устраняет как объективные, так и субъективные симптомы отмены опиатов. В начале лечения клонидином по методу, который разработали H.D.Kleber и соавт. (1985), назначают начальную дозу 0,1 мг клонидина, чтобы оценить переносимость препарата. Часто наблюдаются побочные эффекты, такие как гипотензия, головокружение, седация и сухость во рту. Если начальная доза переносится хорошо, можно назначить 0,1–0,2 мг каждые 8 часов в начальный период отмены опиатов, затем через 2–3 дня повысить дозу до 0,2–0,4 мг каждые 8 часов. Перед каждым приемом необходимо измерять артериальное давление, а если оно ниже 85/55 мм рт.ст., то прием следует пропустить. Симптомы отмены редуцируются до минимального уровня через 2 или 3 ч после каждого приема. Клонидин незначительно облегчает мышечные боли, раздражительность и бессонницу.

В одном исследовании в условиях стационара по применению клонидина для детоксикации при отмене поддерживающей терапии метадоном в первые дни требовалось приблизительно 1 мг/сут. клонидина. В исследовании клонидина для детоксикации в амбулаторных условиях препарат назначали в дозе 0,1 мг каждые 4–6 часов по мере необходимости, затем дозу повышали до 0,2 мг каждые 4–6 часов до максимальной 1,2 мг/сут. (средняя общая максимальная суточная доза составила 0,8 мг). Возможны некоторые изменения этих стратегий дозирования, если невозможно использовать программу метадоновой детоксикации.

Врачи, которые заинтересованы в применении этих подходов, должны внимательно ознакомиться со статьей T.R.Kosten и соавт. (1989) или с местными программами, в которых активно применялся этот подход.

Амбулаторное применение клонидина для детоксикации опиатов в целом было менее успешным, чем в условиях стационара. Клонидин (Катапрес) выпускается в таблетках по 0,1; 0,2 и 0,3 мг, а также в форме трансдермальных пластырей, которые действуют в течение недели.

В области детоксикации от опиатов выделяется три направления. Первое из них – применение бупренорфина (агониста-антагониста опиатных рецепторов) вместо метадона, чтобы ускорить процесс детоксикации и для поддерживающей терапии (Umbricht A. et al., 1999). Другое, пока экспериментальное применение бупренорфина состоит в комбинировании его с опиатными антагонистами налтрексоном или налоксоном, чтобы быстро вызвать тяжелую кратковременную абстиненцию, после которой через 1–2 дня пациент избавляется от физической зависимости (или приобретает толерантность).

Отмена с помощью бупренорфина и очень быстрая отмена с применением антагонистов должна проводиться только в специализированных отделениях. Для работы с бупренорфином врач должен пройти соответствующую аттестацию, например на курсах, организуемых Американской ассоциацией психиатров в рамках ежегодных конференций.

Поддерживающая терапия

В течение многих лет поддерживающая терапия метадоном проводилась в специально лицензированных клиниках крупных городов в качестве заместительной терапии хронического злоупотребления героином или другими нелегальными опиатами, если пациент продолжает употреблять препарат после детоксикации. Методика подбора дозы различается в зависимости от программы: в некоторых клиниках применяют дозы до 80 мг/сут.; в настоящее время было неоднократно показано, что доза 60 мг/сут. значительно более эффективна в контексте отдаленного исхода, чем более низкие поддерживающие дозы.

Обычно пациенты получают препарат 1 раз в сутки под непосредственным наблюдением в клинике и сдают анализы мочи на другие запрещенные препараты. Если пациент не употребляет запрещенные препараты и чувствует себя хорошо, ему часто разрешают брать препарат на дом и выдают лекарство в клинике через день. Часто препарат назначают вместе с фруктовым соком, чтобы избежать внутривенного введения доз, выдаваемых на дом. Такой режим может показаться популярной и полезной альтернативой при хронической зависимости, однако пациенты часто выбывают из программ поддерживающей терапии метадоном через несколько недель или месяцев.

С годами стало очевидно, что цель поддерживающей терапии метадоном и подобных программ не в том, чтобы постепенно через несколько недель или месяцев отменить метадон, а в том, чтобы пациент мог улучшить свою психосоциальную адаптацию или, по крайней мере, мог избежать криминальной деятельности, чтобы получить героин. Следовательно, «нечистые» пробы мочи, которые свидетельствуют о том, что пациент продолжает употреблять другие наркотические препараты, становятся поводом для консультации, но не для исключения пациента из программы.

LAAM действует более длительно, чем метадон, и эффективен даже при кратности введения 3 раза в неделю. Это свойство препарата решает проблему ежедневных визитов в клинику и потенциальных отклонений в приеме препарата дома. LAAM был одобрен FDA для лечения опиатной зависимости в 1993 г. Однако прием LAAM ассоциирован с высоким риском желудочковых аритмий и был изъят с рынка в 2001 г. В 2003 г. в США перестали производить наиболее часто применяемую лекарственную форму этого препарата Orlaam.

Предполагалось, что метадон или LAAM будут устранять симптомы отмены и препятствовать стремлению к приему опиатов у лиц, зависимых от героина. Предполагалось также, что каждый из этих препаратов будет вызывать настолько высокий уровень толерантности к опиатам, что самостоятельное введение уличного героина или других запрещенных морфиноподобных веществ не будет вызывать эйфорию.

Поддерживающая терапия метадоном стабилизирует состояние у некоторых пациентов, злоупотреблявших опиатами, однако она не подавляет полностью поведение, связанное с поиском препаратов, даже героина; паци-

енты в метадоновых программах часто продолжают злоупотреблять другими веществами, особенно алкоголем или кокаином. Поддерживающая терапия, даже в сочетании с хорошими программами поддержки, не может решить многочисленные проблемы многих употребляющих героин.

Поддерживающая терапия метадоном – вид специализированной помощи, которую психиатр не может оказывать в обычной практике. Представьте себе положение психиатра, который принимает пациента с зависимостью от опиатов, ищущего (или делающего вид, что ищет) возможность включиться в программу детоксикации, однако с просроченной на несколько дней датой госпитализации. Что может или должен сделать психиатр в этом случае? Назначение опиатов, которые поддержат зависимость, будет нарушением закона. Лучше всего проконсультироваться с медицинским персоналом программы. Согласно нашему пониманию указаний DEA врач имеет право в течение 3 дней ежедневно выписывать суточные дозы опиата, чтобы устранить острый синдром отмены в периоде ожидания плановой госпитализации для детоксикации. Помимо этого, врачи могут проводить поддерживающую терапию лицам с зависимостью, «которые госпитализированы в связи с соматическим состоянием, помимо зависимости и которые требуют временной поддерживающей терапии во время критического периода госпитализации или для которых подтверждено участие в одобренных программах» (American Society of Health-System Pharmacists, 2003; с. 2040). Врачи должны проконсультироваться с местным отделом DEA перед тем, как начать подобные мероприятия. Разрешена длительная регулярная терапия опиатами при выраженных истинных хронических болях. Перед тем как назначить такое лечение, необходимо проконсультироваться у специалиста по лечению боли или госпитализировать пациента в клинику по лечению боли.

Другой метод поддерживающей терапии – опиатный антагонист налтрексон (РеВиа). Препарат похож на налоксон (Наркан) – опиатный антагонист, который давно применяют при передозировке опиатов. Тем не менее налтрексон действует значительно дольше и выпускается в форме для перорального приема. Теоретически оба препарата можно было бы вводить перорально в высоких дозах, чтобы постоянно блокировать опиатные рецепторы и тем самым гарантированно редуцировать эйфорические эффекты героина или других морфиноподобных препаратов. Однако эффект налоксона при пероральном приеме слишком слабый и кратковременный, чтобы использовать его в длительной терапии. Налтрексон больше подходит для этой цели, однако он даже менее популярен, чем метадон, при лечении зависимости. Тем не менее налтрексон стал доступным для врачей, и возможно, он займет важное место в длительной поддерживающей терапии у некоторых пациентов с зависимостью от опиатов, особенно при сильной мотивации. Безусловно, проблема состоит в том, что действие налтрексона так же легко обойти, как и эффект дисульфирама. Пациенту с зависимостью достаточно не принять препарат в течение 2–3 дней, чтобы после инъекции героина испытать его полный эффект. В настоящее время налтрексон применяется в основном в специализированных программах, но не психиатрами в общей

практике, однако их могут просить принять на курацию пациента, состояние которого уже стабилизировано в специальной программе. Стандартная доза налтрексона при поддерживающей терапии зависимости от опиатов составляет 50 мг/сут. Можно вводить его 3 раза в неделю (100, 100 и 150 мг), однако при таком режиме чаще наблюдаются желудочно-кишечные побочные эффекты. В недавнем сообщении из Австралии говорится об имплантируемой форме налтрексона, которая в долгосрочном исследовании превзошла пероральную форму этого препарата по способности вызывать абстиненцию (Hulse G.K. et al., 2009).

Бупренорфин (дженерик в виде сублингвальных таблеток [выпуск оригинального препарата Субутекса был прекращен в 2011 г.]; Бутранс [трансдермальный пластырь]; Субоксон [бупренорфин + налоксон]) является агонистом-антагонистом опиатных рецепторов. Препарат одобрен FDA в 2002 г. как альтернатива метадону для поддерживающей терапии опиатной зависимости. Одобрение бупренорфина позволило применять его амбулаторно вне специализированной метадоновой клиники. Бупренорфин отнесен к III категории препаратов по DEA, в то время как метадон – ко II категории и требует более строго учета. Результаты исследований поддерживают точку зрения о том, что амбулаторная терапия бупренорфином эффективно снижает риск рецидива, повышает приверженность 12-шаговой программе реабилитации и более безопасна, чем терапия метадоном (Bell J. et al., 2009; Parran T.V. et al., 2010). Бупренорфин обычно назначают в дозе 6–20 мг/сут., целевая доза составляет 16 мг/сут. Бупренорфин принимают сублингвально, чтобы избежать избыточного разрушения препарата в печени при проглатывании таблетки. Эта сублингвальная форма, которая считается наиболее широко применяемым анальгетиком во многих европейских странах, занесена DEA в Список III.

Бупренорфин – хороший анальгетик, как и многие другие опиаты и агонисты-антагонисты опиатных рецепторов (например, пентазоцин). Тем не менее когда D.R.Jasinski и соавт. (1978) в NIDA Addiction Research Center изучали бупренорфин на предмет развития злоупотребления у человека, было показано, что препарат хорошо переносился и вызывал незначительную зависимость и слабые симптомы отмены даже после длительного приема высоких доз.

Бупренорфин может заменять другие опиаты и блокировать вызванную опиатами эйфорию. При его тестировании в течение нескольких недель у пациентов с зависимостью показано, что препарат значительно более приемлем для пациентов, чем налтрексон, возможно, из-за мягкого эйфорического эффекта последнего. Согласно результатам скрининга мочи, бупренорфин уменьшает употребление нелегальных препаратов так же эффективно, как метадон: не полностью, но значительно. В исследованиях бупренорфина при отмене опиатов показано, что он эквивалентен по эффективности метадону и превосходит другие препараты, например клонидин (Janiri L. et al., 1994).

Отмена поддерживающей терапии бупренорфином значительно легче, чем отмена метадона. Препарат доступен в аптеках во флаконах, его вводят внутримышечно. Так как он принадлежит к препаратам III категории (в отли-

чие от метадона, который является препаратом II категории), то на него налагается меньше ограничений. Бупренорфин может стать первым достаточно хорошим средством поддерживающей терапии, которое можно использовать в обычных стационарах, клиниках и кабинетах врачей и приобретать в обычных аптеках. Такая доступность устраняет недостаток метадоновых клиник: большое скопление людей, употребляющих уличные наркотики, с взаимным «реинфицированием».

Другое изменение, которое происходит в настоящее время, – отношение к лечению депрессии у пациентов, принимающих метадон и другие наркотические вещества. В исследовании E.V.Nunes и соавт. (1998) имипрамин превосходил плацебо в эффективности редукции большой депрессии на фоне поддерживающей терапии метадоном. При этом также наблюдалось некоторое уменьшение употребления нелегальных препаратов.

Все, кто попытается использовать психофармакологические препараты для лечения расстройств Оси I у пациентов метадоновой клиники, должны хорошо знать потенциальные лекарственные взаимодействия. Карбамазепин, но не вальпроевая кислота или соли лития усиливает печеночный метаболизм и снижает концентрацию метадона в крови, что, возможно, требует коррекции суточной дозы метадона. При этом флувоксамин блокирует метаболизм метадона и повышает его концентрацию в крови (концентрация метадона снижается после отмены флувоксамина).

Обычно СИОЗС и другие новейшие антидепрессанты, которые можно принимать 1 раз в день и которые не требуют значительной коррекции дозы, легче применять у пациентов с депрессией и злоупотреблением психотропными веществами. При использовании других веществ высок риск недостаточного комплаенса и, следовательно, отсутствия эффекта или самостоятельного повышения дозы и интоксикации. Опубликовано клиническое наблюдение делирия у амбулаторного больного через 5 дней терапии амитриптилином. Поскольку назначенная доза (50 мг) не приносила быстрого облегчения, пациент принял 500 мг/сут.

Седативные и снотворные препараты

Детоксикация

За последние 50 лет проблема злоупотребления седативными препаратами (физическая и психологическая зависимость) изменилась от злоупотребления практически исключительно барбитуратами короткого или промежуточного действия (например, амобарбиталом, пентобарбиталом, секобарбиталом) до злоупотребления новейшими снотворными (глутетимидом, метаквалоном) и, недавно, бензодиазепинами (например, диазепамом, алпразоламом). Все эти препараты, а также алкоголь вызывают перекрестную толерантность, т.е. физические симптомы отмены при зависимости от любого из этих препаратов можно облегчить адекватной дозой другого препарата. Сроки развития симптомов отмены не совпадают с периодами полужизни соответствующих препаратов, они могут начинаться в первые 12–16 часов после последнего

приема короткодействующего препарата (например, амобарбитала, алпразолама) или даже в течение 2–5 дней после последнего приема диазепама.

Ранние симптомы отмены проявляются тревогой, неусидчивостью, возбуждением, тошнотой, рвотой и утомляемостью. Позднее развивается слабость, часто с абдоминальными спазмами, а также тахикардия, постуральная гипотензия, гиперрефлексия и крупноразмашистый тремор покоя. Возможная бессонница и ночные кошмары. Максимально выраженные симптомы, в том числе генерализованные судорожные припадки у некоторых пациентов, развиваются приблизительно на 1–3-й день после отмены короткодействующих препаратов (амобарбитала, лоразепама, алпразолама) и на 5–10-й день после отмены длительно действующих препаратов (диазепама, клоразепата). Из пациентов, у которых развиваются судорожные расстройства, приблизительно у половины наблюдается делирий с дезориентацией, тревогой и зрительными галлюцинациями. Даже в отсутствие судорожных явлений пациенты с синдромом отмены бензодиазепинов могут быть в состоянии легкой спутанности сознания, воспринимать свет как слишком яркий, а звуки – как слишком громкие, возможны мягкие параноидные проявления и деперсонализация.

Отмена седативных препаратов, особенно барбитуратов, может быть смертельной, поскольку прогрессирует в делирий и в этом случае труднообратима. По этой причине синдром отмены при зависимости от седативных препаратов следует считать ургентным состоянием, которое требует неотложной помощи. Синдромы отмены бензодиазепинов могут быть менее тяжелыми. Напротив, симптомы отмены опиатов редко угрожают жизни и всегда купируются с помощью опиатов.

Для устранения симптомов отмены в настоящее время используют длительно действующие седативные препараты, например фенобарбитал, хлордиазепоксид или диазепам. Ранее для определения степени зависимости обычно рекомендовали короткодействующий барбитурат пентобарбитал (Нембутал) с последующим переводом пациента на более длительно действующий фенобарбитал в фазе истинной детоксикации. В настоящее время этот пентобарбиталовый тест толерантности применяется крайне редко. Сегодня более предпочтительный режим для лечения зависимости от седативных препаратов – постепенное снижение дозы длительно действующих бензодиазепинов.

Бензодиазепины

В психиатрической практике чаще встречаются пациенты, у которых сформировалась зависимость при приеме назначенных врачом бензодиазепинов в умеренных дозах в течение более чем 1 года. В таких случаях дозу бензодиазепина можно постепенно снижать в амбулаторных условиях, если пациент переносит подобную методику. Сообщается, что пациенты с паническими атаками, которые отвечали на относительно высокие дозы (например, 6 мг/сут.) алпразолама, обычно хорошо переносят снижение дозы по 0,5 мг

каждую неделю до 2 мг/сут. Дальнейшее уменьшение дозы с той же скоростью до уровня ниже 2 мг/сут. вызывает значительный дискомфорт. Поэтому начиная с дозы 2 мг/сут. и менее рекомендуется более медленное уменьшение количества препарата – по 0,25 мг/сут. каждую неделю.

Если медленное снижение дозы короткодействующего препарата вызывает дискомфорт, можно попробовать перевести пациента с короткодействующих бензодиазепинов, например лоразепама или алпразолама, на более длительно действующие, например клоназепам. Неясно, требуется ли пациентам, которые испытывают дискомфорт, быстрая отмена в условиях стационара, однако этот подход обоснован, если пациент плохо переносит амбулаторную отмену. Возможно, медленная отмена в течение нескольких недель вызывает больший дискомфорт, чем быстрая систематическая отмена в стационаре. Тем не менее даже при систематической отмене в условиях стационара высок риск рецидива. В исследовании N.Joughin и соавт. (1991) показано, что у большинства пациентов с длительной зависимостью от бензодиазепинов не удается достичь хорошего самочувствия даже после успешной детоксикации в стационаре. Только у 38% обследованных пациентов отмечался «благоприятный» исход через 6 мес. наблюдения, тогда как у многих развивался рецидив или другие нежелательные последствия, в том числе суицид. Наихудшее состояние отмечалось у пациентов пожилого возраста и пациентов с депрессивными симптомами. Авторы предполагают, что для некоторых пациентов поддерживающая терапия бензодиазепинами может быть предпочтительнее их отмены.

J.B.Herman и соавт. (1987) сообщают о хороших результатах при переводе с алпразолама на клоназепам. Авторы предпринимали одномоментную замену 2 мг алпразолама на 1 мг клоназепама и разрешали пациентам при необходимости дополнительно принимать алпразолам в течение первой недели лечения клоназепамом. В случаях стабилизации состояния на фоне клоназепама переносимость отмены длительно действующего препарата улучшалась.

В исследованиях на животных (Galpern W.R. et al., 1991) показано, что клоназепам связан с риском зависимости и толерантности не меньше, чем старые бензодиазепины, однако его длительный период полужизни позволяет смягчить последствия отмены. Однако мы наблюдали пациентов, которые тяжело переносили отмену клоназепама.

Помимо этого, предпринимались попытки применения карбамазепина для облегчения отмены алпразолама и других короткодействующих бензодиазепинов, однако полученные результаты противоречивы. Пациенты, которые получали карбамазепин в дозе 200–800 мг/сут. перед снижением дозы бензодиазепина, дольше находились в состоянии абстиненции после снижения дозы, чем пациенты, которые в качестве дополнительного препарата получали плацебо (Schweizer E. et al., 1991). Сходным образом, у пожилых больных, которые не отвечали на предыдущее снижение дозы алпразолама, успешным было применение карбамазепина в периоде отмены (Swantek S.S. et al., 1991). Тем не менее трудно доказать, что при использовании карбамазепина отмена

более безопасна, тем более что не во всех исследованиях показан отчетливый эффект этого метода. Важно учитывать, что карбамазепин может индуцировать изофермент 3А3/4 цитохрома Р450 и другие изоферменты системы цитохрома Р450 в печени, что приводит к снижению концентрации алпразолама в крови и усилению симптомов отмены. Некоторые врачи применяют вальпроат вместо карбамазепина.

Еще один аспект, который заслуживает внимания, – необходимость тщательно выявлять легкие симптомы отмены бензодиазепинов в случаях резкой отмены терапии в условиях психиатрического отделения. Некоторые пациенты испытывают дискомфорт и типичные симптомы отмены после прекращения приема всего лишь 5 мг/сут. диазепама или 30 мг/сут. флуразепама, который ранее регулярно принимали в течение многих лет. Симптомы отмены у таких пациентов могут сохраняться в течение нескольких недель. Врачам следует помнить о том, что у пациента с шизофренией в состоянии депрессии отмена седативных препаратов может спровоцировать возбуждение и генерализованный судорожный припадок.

Сложный вопрос состоит в том, насколько необходимо вопреки возражениям пациента отменять длительную противотревожную терапию бензодиазепинами (например, клоназепам 0,5 мг 3 раза в день и 1 мг при необходимости). Если в анамнезе у таких пациентов выявлено злоупотребление психотропными веществами и состояние стабильно на фоне таких доз в течение месяцев и даже лет, связан ли назначенный врачом регулярный прием препарата со значительным повышением риска рецидива тяжелого злоупотребления? Врачи, которые наблюдают «обычных» психиатрических больных вне специализированных программ по лечению зависимости, иногда не знают о злоупотреблении психоактивными веществами в анамнезе. Врачи, которые часто лечат пациентов с тяжелым злоупотреблением психотропными веществами, часто удивляются тому, что пациент получает поддерживающую терапию бензодиазепинами при хроническом тревожном расстройстве.

Опубликованные данные противоречивы. В целом эксперты высказываются против применения бензодиазепинов у пациентов, злоупотребляющих психотропными веществами, однако клинических сообщений о нежелательных эффектах такой терапии недостаточно. На основании предположений и опыта наблюдения за врачами-резидентами, лечащими таких пациентов, можно заключить, что вскоре после детоксикации от алкоголя, седативных или других психотропных препаратов риск рецидива злоупотребления сначала повышается при назначении бензодиазепинов, однако через некоторое время пациенты могут принимать эти седативные препараты благоразумно и с эффектом.

Некоторые пациенты, злоупотребляющие психотропными препаратами, возможно, страдают настолько выраженными тревожными расстройствами, что быстро начинают прием любых препаратов, которые облегчают их состояние. Некоторым пациентам лучше принимать седативные препараты под тщательным наблюдением, чем нелегальные средства (Mueller T.I. et al., 1996). Любой врач, который регулярно назначает поддерживающую терапию

бензодиазепинами большому количеству пациентов, должен в каждом случае подробно обосновывать назначение этих препаратов и получать консультации внешних специалистов, чтобы предотвратить обвинение в нарушении стандартов медицинской практики.

Алкоголь

Детоксикация

Этиловый спирт – короткодействующее седативное вещество, которое вызывает симптомы отмены, подобные вызванным отменой барбитуратов. Клинические проявления отмены не отличаются от указанных ранее (см. «Детоксикация» подраздела «Седативные и снотворные препараты» в этой главе), с оговоркой, что при алкоголизме физическая зависимость может быть незначительной и употребление алкоголя может быть связано с другими причинами, кроме того, эти пациенты зачастую физически истощены и/или страдают тяжелыми соматическими заболеваниями. Поскольку в программах по лечению алкоголизма участвует множество пациентов, обычно используются «стандартные» для каждого учреждения методики детоксикации, однако в разных клиниках они могут различаться. В некоторых учреждениях для детоксикации от алкоголя применяют хлордиазепоксид. Это может быть хорошим выбором, поскольку хлордиазепоксид имеет длительный период полужизни и вызывает менее выраженный эйфорический эффект, чем диазепам. Лечение бензодиазепинами стало стандартной мерой в острых ситуациях у пациентов с осложненной формой алкогольной абстиненции (Blondell R.D., 2005). Учитывая риск синдрома Вернике у пациентов с алкоголизмом, в условиях стационара необходимо ввести внутримышечно или перорально тиамин 100 мг, затем в течение месяца препарат назначается в дозе 50 мг/сут. В схему детоксикации от алкоголя часто добавляется фолат 1 мг/сут. перорально. Хлордиазепоксид сначала назначается в дозе до 200 мг/сут. в течение 2 дней, затем дозу снижают примерно на 25% в день до полной отмены. Если симптомы отмены не поддаются контролю, препарат вводят внутримышечно или перорально.

Альтернативный и, возможно, более простой подход при алкоголизме, разработанный T.Sellers и соавт. (1983) (табл. 11–2), предусматривает применение диазепама по 20 мг каждые 1–2 часа до облегчения симптомов отмены алкоголя. Затем диазепам отменяется. Сообщается, что детоксикация протекает без дискомфорта и не требует дальнейшей лекарственной терапии, если указанная нагрузочная доза бензодиазепина длительного действия устраняет симптомы отмены алкоголя.

Поскольку только примерно 5% пациентов с зависимостью от алкоголя испытывают тяжелые симптомы отмены, в некоторых центрах детоксикации вообще не применяют фармакологические методы. В некоторых стационарах пациентов без осложнений отмены в анамнезе просто наблюдают, а дозу бензодиазепина титруют в соответствии с физиологическими пара-

Таблица 11–2. Фармакологические стратегии острой детоксикации при употреблении только алкоголя

Препарат	Режим дозирования	
	Фиксированный	Гибкий
Диазепам	10–20 мг каждые 4–6 часов 2–3 дня, затем снижение на 25% в день	5–10 мг каждые 1–2 часа в зависимости от ДАД, пульс >100 уд./мин
Хлордиазепоксид	25–50 мг каждые 4–6 часов 2 дня, затем снижение на 25% в день	25–50 мг каждые 1–2 часа в зависимости от ДАД, пульс >100 уд./мин
Клонидин	0,1–0,2 мг каждые 4–6 часов 2 дня, затем снижение на 25–33% в день	Титровать в зависимости от АД и пульса

Примечание. АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

метрами. Если диастолическое артериальное давление поднимается выше 100 мм рт.ст., можно назначить 5–10 мг диазепама или 25–50 мг хлордиазепоксида с интервалами 1 ч.

Некоторые врачи считают лоразепам препаратом выбора для детоксикации от алкоголя, поскольку он подвергается глюкуронированию, не образует активных метаболитов и обладает промежуточным по длительности периодом полужизни. Соответственно, при использовании лоразепама у пациентов с алкогольным заболеванием печени риск развития токсичности при детоксикации может быть ниже, чем при назначении других бензодиазепинов. С другой стороны, более короткий период полужизни лоразепама может быть препятствием для мягкой отмены. К сожалению, контролируемых исследований для выявления сравнительных преимуществ и недостатков различных бензодиазепинов при детоксикации от алкоголя не проводилось (Bird R.D., Makela E.H., 1994), как и нет доказательств за или против рутинного применения лоразепама как препарата первого ряда для лечения синдрома отмены алкоголя.

Клонидин также стал популярен в некоторых учреждениях для уменьшения дискомфорта, связанного с отменой алкоголя. В одном исследовании клонидин в трансдермальной форме при лечении острого синдрома отмены алкоголя хорошо переносился и был так же эффективен, как хлордиазепоксид (Baumgartner F., Rowen R.C., 1991). Клонидин уменьшает гипотензию, тахикардию и дрожь, связанную с отменой. Тем не менее он не предотвращает судороги или развитие алкогольного делирия, которые относятся к редким осложнениям отмены. При использовании этого препарата необходимо контролировать артериальное давление и пульс. Стандартные дозы при пероральном приеме составляют в среднем 0,4–0,6 мг/сут. за 2–4 приема. Клонидин также выпускается в форме трансдермального пластыря. Действие пластыря с клонидином продолжается приблизительно 1 нед., доза составляет 0,1–0,3 мг/сут. в зависимости от дозировки пластыря. Однако

пластырь не позволяет ежедневно титровать дозу, что часто требуется при детоксикации.

Фенитоин (Дилантин) иногда добавляют к терапии пациентам с судорогами при отмене алкоголя в анамнезе или пациентам, у которых невозможно собрать анамнестические сведения. Крайне редкое осложнение в форме алкогольного делирия на фоне указанного выше режима требует перевода пациента в многопрофильный стационар.

Детоксикацию в амбулаторных условиях проводят у пациентов с адекватной мотивацией и достаточной социальной поддержкой. В эру управляемого медицинского обеспечения, когда сумма выплат на лечение пациента ограничена, детоксикацию в амбулаторных условиях стали проводить чаще, чем в стационарных. Для амбулаторной детоксикации применяют хлордиазепоксид, который в первый день назначают в количестве 25 мг каждые 4 часа или реже, если в такой частоте нет необходимости, затем постепенно снижают дозу. В случае сильного тремора у пациента, который лечится амбулаторно, раньше иногда вводили хлордиазепоксид в дозе 100 мг внутримышечно. В этой ситуации медленное всасывание препарата из тканей – преимущество, а не недостаток, как при лечении психических состояний, при которых желательна быстрая седация. Инъекционные препараты хлордиазепоксида больше не выпускают.

Как и при синдроме отмены и поддерживающей терапии у пациентов с опиатной зависимостью, психиатру общей практики рекомендуется направить пациентов с алкогольной зависимостью в специализированные программы по лечению алкоголизма, как минимум для детоксикации и коррекции возможных соматических и неврологических осложнений[1].

Поддерживающая терапия

В большинстве программ по лечению алкоголизма поддерживающая терапия ориентирована преимущественно на Общество анонимных алкоголиков и другие образовательные, психотерапевтические и психосоциальные методики. Иногда назначают (или рекомендуют) дисульфирам (Антабус). Пациентам с хроническим алкоголизмом препарат часто назначают в суточной дозе 125 мг. Если пациент принимает дисульфирам ежедневно и употребляет алкоголь, развиваются следующие симптомы (в порядке появления): покраснение кожи, потливость, ощущение сердцебиения, одышка, гипервентиляция, тахикардия, гипотензия, тошнота и рвота. Затем обычно следует сонливость, и пациент на некоторое время засыпает. После сна симптомы редуцируются.

Дифенгидрамин в дозе 50 мг парентерально может быть эффективным в случае тяжелой дисульфирам-алкогольной реакции. Гипотензию, шок и аритмии лечат симптоматически. При респираторном дистресс-синдроме

[1] Есть свидетельства эффективности цитиколина (Цераксона) у пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. Цитиколин после 2 мес. терапии значительно улучшал внимание, концентрацию, а также ориентацию во времени и пространстве (Chinchilla A. et al., 1995). – *Прим. ред.*

эффективен кислород. Возможна гипокалиемия. При тяжелых реакциях необходима экстренная помощь в стационаре.

Очевидно, что желание принимать дисульфирам и согласие не употреблять алкоголь или желание предотвратить неприятные эффекты служит тестом на мотивацию к отказу от алкоголя. Тем не менее после стольких лет клинического применения по-прежнему нет уверенности, что данный препарат – нечто большее, чем просто тест на мотивацию или приверженность терапии. В других странах исследовались длительно действующие инъекционные или имплантируемые препараты дисульфирама, однако в США их нет.

Пациентам, которые слабо мотивированы или, возможно, не мотивированы любой ценой воздерживаться от приема алкоголя во время приема дисульфирама, не следует назначать дисульфирам. Фактически сомнения в пользе дисульфирама привели к постепенному сокращению его применения в программах по лечению алкоголизма в последние годы. Дисульфирам может вызвать побочные эффекты, например утомляемость, металлический вкус во рту, импотенцию (редко), токсический психоз (еще реже) и тяжелый, иногда летальный токсический гепатит (очень редко). Гепатит, который развивается на ранних этапах лечения, обычно в течение 2–8 нед. после начала приема дисульфирама, стал основанием для внесения в инструкцию рекомендации исследовать функцию печени перед назначением дисульфирама и через 8 нед. после начала его приема. Дисульфирам – мощный ингибитор ферментов цитохрома P450, поэтому может значительно повышать концентрацию фенитоина, антикоагулянтов для перорального приема и других препаратов.

Метронидазол (Флагил) имеет слабовыраженные дисульфирамоподобные свойства и может вызвать нежелательные эффекты при совместном приеме с алкоголем. В исследованиях применения метронидазола при алкоголизме в основном получены отрицательные результаты.

Налтрексон вместе с дисульфирамом стал стратегией поддерживающей терапии алкоголизма в начале 1990-х годов. J.R. Volpicelli и соавт. (1992) обнаружили, что налтрексон в дозе 50 мг/сут. был в 2 раза эффективнее плацебо для предотвращения рецидива приема алкоголя в течение 12 нед. В подобном исследовании, в котором также предусматривалась либо поддерживающая терапия, либо обучение навыкам совладания и способам профилактики рецидива, налтрексон превосходил по эффективности плацебо; эффект налтрексона был выше при его сочетании с поддерживающей психотерапией (O'Malley S.S. et al., 1992). По-видимому, налтрексон модифицирует влияние алкоголя на формирование алкогольной зависимости за счет воздействия на эндогенные опиоиды (Swift R.M., 1995). В более позднем исследовании налтрексона были получены смешанные результаты, тем не менее препарат в дозе приблизительно 50 мг/сут. – один из возможных методов поддерживающей терапии алкогольной зависимости.

Налтрексон не предотвращает употребления алкоголя полностью, однако значительно снижает вероятность того, что один прием алкоголя вызовет потерю контроля над количеством выпитого. Пациентам, которые хорошо отвечают на препарат и хорошо себя чувствуют в течение 3–6 мес., показана

отмена препарата и применение других психосоциальных методов. Маловероятно, что пациенты, состояние которых не нормализовалось в течение 3 мес. на фоне налтрексона, ответят на более длительную терапию. Тем не менее, по опыту применения налтрексона при опиатной зависимости, длительное лечение (в течение 1 года или более) может быть безопасным, если пациент (или врач) полагает, что безопаснее продолжить прием препарата, чем отменить его.

Налтрексон обычно хорошо переносится в дозе 50 мг/сут. Тем не менее часто наблюдаются побочные эффекты (табл. 11–3). По меньшей мере 10% пациентов испытывают желудочно-кишечные побочные эффекты, в том числе тошноту, рвоту, снижение аппетита, запор и абдоминальные боли. Желудочно-кишечные расстройства обычно уменьшаются со временем и могут быть редуцированы, если не принимать препарат натощак. Побочные эффекты, связанные с ЦНС, например раздражительность, головная боль, сонливость, бессонница и возбуждение, также встречаются достаточно часто. Нередко эти симптомы уменьшаются, если снизить дозу и не принимать препарат на ночь. Сочетанные боли в суставах и мышцах наблюдаются приблизительно у 10% пациентов. Кроме того, повышение уровня печеночных ферментов, сыпь и озноб наблюдаются чаще, чем на фоне плацебо.

Альтернативное средство поддерживающей терапии хронического алкоголизма, акампрозат (Кампрал), широко исследовалось в Европе и было одобрено в США в 2004 г. Механизм его действия неизвестен. Препарат представляет собой аналог таурина, который уменьшает употребление алкоголя в моделях алкоголизма у животных, уменьшает симптомы отмены алкоголя у человека и при длительном применении в дозах до 3000 мг/сут. сокращает рецидивы и ослабляет тягу к алкоголю (Sass H. et al., 1996; Swift R.M., 1998). В 3 из 4 мультицентровых исследований в США акампрозат эффективно способствовал воздержанию от алкоголя у пациентов, которые не употребляли алкоголь в начале лечения. В исследованиях с отрицательными результатами участвовали пациенты с зависимостью от нескольких препаратов. Напротив, в 20 европейских исследованиях с положительными результатами не требовалось воздержания от алкоголя

Таблица 11–3. Частые побочные эффекты терапии налтрексоном

Желудочно-кишечные	ЦНС
Тошнота и рвота	Раздражительность
Абдоминальные боли и спазмы	Возбуждение
Запор	Головная боль
Изжога	Бессонница
Повышение печеночных ферментов	Сонливость
Снижение аппетита	
	Опорно-двигательный аппарат
	Боли в суставах
	Боли в мышцах

на момент начала лечения или детоксикации, что может быть причиной отличий полученных результатов от данных более ранних исследований. Сочетание акампрозата и налтрексона может быть более эффективным, чем каждый препарат в отдельности (Bouza C. et al., 2004). Основные побочные эффекты представлены диареей и головной болью, хотя в целом препараты хорошо переносятся. Целевая доза составляет 666 мг 3 раза в день. Несмотря на то что дробное дозирование ухудшает комплаентность, многие пациенты способны участвовать в длительных программах поддерживающей терапии. Не наблюдается значимого лекарственного взаимодействия с бензодиазепинами, налтрексоном или дисульфирамом.

Недавно N.A.Mason и соавт. сообщили, что габапентин в дозе 900 и 1800 мг/сут. вызывает достоверное уменьшение потребления алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью (Mason N.A. et al., 2014). Доза 1800 мг/сут. была более эффективной, чем 900 мг/сут. Пациенты хорошо переносили препарат, и он ни у кого не вызвал побочных эффектов. Антагонист глюкокортикоидов мифепристон, как было показано на модели алкогольной зависимости у грызунов, уменьшает потребление алкоголя, что связано с повышением плотности глюкокортикоидных рецепторов в миндалевидном комплексе (Vendruscolo L.F. et al., 2012). По предварительным данным группы, возглавляемой B.J.Mason, мифепристон как в лабораторных условиях на модели алкогольной зависимости у крыс, так и в клинических исследованиях, проведенных на больных алкоголизмом (в том числе запойным), уменьшает употребление алкоголя (Vendruscolo L.F. et al., 2015).

Ранее значительный интерес привлекало применение агонистов серотонина (5-гидрокситриптамина; 5-HT) и блокаторов обратного захвата серотонина для лечения злоупотребления алкоголем и алкоголизма. Основанием для такого подхода служили данные нескольких исследований на животных: у крыс, генетически склонных к предпочтению алкоголя воде, потребление алкоголя уменьшалось после введения L-триптофана и СИОЗС (например, флуоксетина), но не менялось при назначении норадренергических ТЦА (Naranjo C.A., Sellers E.M., 1985). Нарушения в 5-HT_{1B}-, 5-HT_2- и 5-HT_3-серотониновых рецепторах связаны с некоторыми случаями алкоголизма (Murphy D.L., 1990). В ранних исследованиях тяжелого бытового пьянства СИОЗС зимелидин, который выпускается в Европе, значимо увеличивал интервалы между запоями. Тем не менее во время запоя число приемов алкоголя сокращалось только на 10, поэтому данный метод в лучшем случае играет вспомогательную роль. Механизм действия, предположительно, связан с повышением чувства пресыщения, но не с классическими аверсивными или подкрепляющими механизмами. Свойство СИОЗС вызывать тошноту также не объясняет их влияния на употребление алкоголя. В настоящее время в США препараты класса СИОЗС не рассматриваются в числе фармакологических средств лечения алкоголизма.

Тем не менее получены доказательства того, что большое депрессивное расстройство, сопутствующее алкогольной зависимости, можно и, вероятно, следует лечить антидепрессантами. В исследованиях N.A.Mason

и соавт. (1996) и P.J.McGrath и соавт. (1996) показано, что ТЦА вызывают значительную редукцию депрессивных симптомов у пациентов, активно употребляющих алкоголь, и одновременно сокращают прием алкоголя. В плацебо-контролируемом исследовании флуоксетина (Cornelius J.R. et al., 1997) получены сходные результаты. На протяжении многих лет большинство врачей полагали, что пациенты с алкоголизмом должны находиться в состоянии абстиненции не менее 4 нед. (и находиться в состоянии депрессии) до назначения лекарственной терапии депрессии. Результаты исследования S.F.Greenfield и соавт. (1998) подвергают сомнению это убеждение. Авторами показано, что *все* пациенты с алкоголизмом, которые были госпитализированы для детоксикации и у которых незадолго до этого была диагностирована большая депрессия, перенесли рецидив, причем у двух третей из них рецидив развивался в течение месяца после выписки из больницы. В соответствии с практикой, принятой в то время, ни один из этих пациентов не получал антидепрессантов. Исследование было завершено до публикации статей, подтверждающих положительное влияние антидепрессантов на пациентов с алкоголизмом, которые продолжают употреблять алкоголь. Эти два источника данных поощряют применение антидепрессантов при депрессии у пациентов с алкоголизмом, даже если пациент определенно или вероятно употребляет алкоголь.

Через некоторое время стало очевидным, что для лечения пациентов с зависимостью от психотропных препаратов необходимо сочетать фармакотерапию и психосоциальную терапию. Старое убеждение в том, что трезвость должна предшествовать терапии антидепрессантами, по-видимому, сомнительно. Врачам советуют одновременно лечить злоупотребление психоактивными веществами и не связанные с этим злоупотреблением расстройства (Weiss R.D., 2003). Возможно, СИОЗС неспособны непосредственно подавлять употребление алкоголя, однако они, а также другие новейшие препараты более удобны в применении, а потому и более эффективны (приемлемы), чем ТЦА, для лечения депрессий у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Очевидно, что если пациент, помимо алкоголизма, страдает психическим расстройством, которое отвечает на фармакотерапию, например большой депрессией, второе расстройство необходимо должным образом лечить. Лечение эпизодической или хронической резидуальной тревоги после детоксикации представляет серьезную проблему. Применение бензодиазепинов обычно не одобряют; возможно, обоснованно. (Тем не менее можно сделать исключение для хлордиазепоксида, который может считаться седативным эквивалентом метадона и может использоваться при условии стабильной и контролируемой дозы, тогда как алкоголь, который применяется для уменьшения тревоги, употребляется в неконтролируемых количествах.) Не вызывающие злоупотребления альтернативы седативным бензодиазепинам для лечения тревоги у пациентов с алкоголизмом в состоянии абстиненции включают пропранолол, клонидин, гидроксизин, ТЦА, атипичные антипсихотики, буспирон, СИОЗС и ИОЗСН (например, венлафаксин).

Никотин

Разработкой препаратов для лечения никотиновой зависимости занимаются уже многие годы. Первые исследования включали в основном поиск различных лекарственных форм для заместительной терапии (например, никотиновый пластырь, жвачка). В настоящее время в США одобрены и широко применяются 2 препарата. Один из них, антидепрессант бупропион, который был одобрен в 1997 г. под торговым названием Зибан, уменьшает психологическую зависимость от курения и подавляет пристрастие к никотину. Лечебная доза этого препарата составляет 150 мг 2 раза в сутки. По опубликованным сообщениям, бупропион в 2 раза повышает частоту случаев абстинентного синдрома (Hughes J.R. et al., 2014). Побочные эффекты те же, что и при применении бупропиона в качестве антидепрессанта (см. гл. 3 «Антидепрессанты»).

Подход, разработанный относительно недавно, состоит в назначении варениклина (Чантикс) – препарата, который был одобрен FDA в 2006 г. Он представляет собой парциальный агонист α_4-β_2-никотиновых рецепторов, подавляющий симптомы отмены, а также некоторые эффекты никотина. Как показали исследования, варениклин превосходит по эффективности как бупропион, так и плацебо (Gonzales D. et al., 2006; Jorenby D.E. et al., 2006). Назначают его в дозе 1 мг 2 раза в сутки. Побочные эффекты включают тошноту, нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства (например, вздутие живота, запоры, тошнота) и депрессию. Как и антидепрессанты, варениклин может провоцировать суицидальные мысли.

Каннабис

Употребление каннабиса остается достаточно распространенным в США: в настоящее время 5% населения употребляют этот препарат. Смола растения марихуаны, Δ-9-тетрагидроканнабинол вызывает состояние острой интоксикации. Симптомы интоксикации каннабисом состоят в поведенческих или психологических изменениях, в частности эйфории, тревоге, нарушении суждений, повышении аппетита, сухости во рту и повышении ЧСС. Часто нарушаются двигательные навыки и координация. Сообщается о редких случаях вызванного каннабисом делирия и психоза (Luzi S. et. al., 2008; Tunving K., 1985).

Для лечения интоксикации каннабисом редко требуются лекарства. Чаще всего лечения требует выраженная тревога, которую обычно можно купировать умеренными пероральными дозами бензодиазепинов, например лоразепамом в дозе 1 мг каждые 4 часа. Часто для устранения тревоги достаточно 1 или 2 приемов бензодиазепина. Сходным образом, психотические симптомы, которые возможны при частом употреблении каннабиса, редуцируются 1 или 2 приемами 2–5 мг галоперидола перорально.

Состояния отмены при длительной зависимости от каннабиса редки, за исключением случаев ежедневного употребления препарата в высоких

дозах или препарата мощного действия. Синдром отмены может проявляться легкой бессонницей, раздражительностью, тремором и тошнотой и обычно не требует лечения. Терапия выбора при длительной зависимости состоит в сочетании образования, консультаций нарколога и поддерживающих программ. Примерно 25% наркоманов, которые обращаются за помощью, являются курильщиками марихуаны. Как показало недавно проведенное исследование, габапентин в дозе 1200 мг/сут. уменьшает проявления синдрома отмены у лиц, имеющих зависимость от каннабиноидов (Mason B.J. et al., 2012).

Галлюциногены

В группу галлюциногенов входят ЛСД, мескалин, псилоцибин и подобные препараты, основной эффект которых состоит в повышении чувствительности восприятия, развитии дереализации, зрительных иллюзий или галлюцинаций. Иногда эти изменения восприятия связаны с отчетливыми паническими реакциями («bad trip»), депрессией или параноидными идеями. Симптомы интоксикации галлюциногенами обычно развиваются через 1 ч после последнего приема и продолжаются 8–12 ч. ЛСД до настоящего времени был в большей степени распространен в западной части США, чем в других регионах страны, мужчины молодого возраста употребляли его чаще, чем представители других демографических групп.

Время и спокойная, поддерживающая обстановка позволяют успокоиться пациенту, который испытывает галлюциноз и панику, вызванные этими препаратами. Бензодиазепины, например 10–20 мг диазепама перорально, снижают тревогу и обычно позволяют пациенту заснуть во время действия галлюциногена. Также применяют антипсихотики, однако они редко требуются. Вероятно, следует избегать низкопотенциальных антипсихотиков, поскольку их антихолинергические эффекты могут усиливать галлюциноз. Галоперидол в дозах 5–10 мг внутримышечно или перорально предпочтителен другим антипсихотикам, однако пока не проводилось контролируемых исследований, которые подтвердили бы преимущества этого распространенного в практике метода. При рекуррентных образных видениях («флэшбэки») бензодиазепины могут быть так же эффективны, как антипсихотики.

Состояния отмены при хроническом употреблении галлюциногенов наблюдаются редко и не требуют детоксикации. Хронический прием галлюциногенов лучше всего лечится психосоциальными методами, в частности консультациями нарколога и группами поддержки.

Фенциклидин

Фенциклидин («ангельская пыль») употребляли на улицах с середины 1960-х годов, и он остается достаточно популярным. Препарат обычно курят; он быстро проходит через гематоэнцефалический барьер. Фенциклидин, по-видимому, усиливает дофаминергическую передачу, а также модулирует

активность рецепторов *N*-метил-D-аспартата (NMDA) и глутамата. Острая интоксикация фенциклидином вызывает не только изменения в поведении, имитирующие параноидную шизофрению или маниакальные состояния, но также более непредсказуемые и агрессивные поступки, чем амфетамины или ЛСД. Иногда наблюдается мышечное напряжение, тахикардия, гипертензия, слюнотечение, а также горизонтальный и вертикальный нистагм. Возможны другие неврологические симптомы, например аналгезия, потеря проприорецепции и атаксия.

Лечение интоксикации фенциклидином предусматривает изоляцию и фиксацию пациента, поскольку от одной до двух третей пациентов поступают в отделение неотложной помощи на фоне приема фенциклидина в состоянии возбуждения и агрессии. Попытки успокоить такого пациента разговорами обычно безуспешны и часто опасны; лучше изолировать его в спокойном месте. В таких случаях возбуждение и агрессивное поведение можно купировать введением высокопотенциальных антипсихотиков попеременно с бензодиазепинами, как указано в главе 10 («Терапия в отделениях неотложной помощи»). Низкопотенциальные антипсихотики могут усиливать уже существующие антихолинергические эффекты фенциклидина и иногда вызывают делирий. Закисление мочи при помощи хлорида аммония (2,75 мэкв/кг в 3 жидких унциях [около 90 мл] физиологического раствора), а также промывание желудка с активированным углем могут облегчить экскрецию.

У человека синдром отмены фенциклидина наблюдается редко, однако иногда развивается у животных. Детоксикации, помимо контроля симптомов интоксикации, не требуется. К сожалению, пока не проводилось проспективных исследований фармакологических методов лечения хронического злоупотребления или зависимости от фенциклидина.

Методы поддерживающей терапии включают консультации нарколога, группы поддержки (в том числе 12-шаговые программы, подобные Обществу анонимных наркоманов) и регулярные анализы на содержание наркотики, чтобы наблюдать за прогрессом лечения.

Литература

Arndt IO, Dorozynsky L, Woody GE, et al: Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. Arch Gen Psychiatry 49(11):888–893, 1992 1444727

Arndt IO, McLellan AT, Dorozynsky L, et al: Desipramine treatment for cocaine dependence. Role of antisocial personality disorder. J Nerv Ment Dis 182(3):151–156, 1994 8113775

American Society of Health-System Pharmacists: AHFS Drug Information 2003. Besthesda, MD, ASHP, 2003

Bagasra O, Forman LJ, Howeedy A, Whittle P: A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis (also see comments). Immunopharmacology 23(3):173–179, 1992 1500284

Batki SL, Manfredi LB, Jacob P 3rd, Jones RT: Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoylecgonine concentrations. J Clin Psychopharmacol 13(4):243–250, 1993 8376611

Baumgartner GR, Rowen RC: Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in alcohol withdrawal: a randomized, controlled clinical trial. South Med J 84(3):312–321, 1991 2000517

Bell J, Trinh L, Butler B, et al: Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. Addiction 104(7):1193–1200, 2009 19563562

Bird RD, Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? Ann Pharmacother 28(1):67–71, 1994 8123967

Blondell RD: Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. Am Fam Physician 71(3):495–502, 2005 15712624

Bouza C, Angeles M, Muñoz A, Amate JM: Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. Addiction 99(7):811–828, 2004 15200577

Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, et al: One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: delayed emergence of psychotherapy effects. Arch Gen Psychiatry 51(12):989–997, 1994 7979888

Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, et al: The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone: effects on blood pressure and specific signs and symptoms. Arch Gen Psychiatry 38(11):1273–1277, 1981 7305608

Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE: A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. Drug Alcohol Depend 36(2):115–121, 1994 7851278

Cole JO, Ryback RS: Pharmacological therapy, in Alcoholism: Interdisciplinary Approaches to an Enduring Problem. Edited by Tarter R, Sugarman AA. Reading, MA, Addison-Wesley, 1976, pp 687–734

Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al: Fluoxetine in depressed alcoholics: a doubleblind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 54(8):700–705, 1997 9283504

Farrell M, Ward J, Mattick R, et al: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ 309(6960):997–1001, 1994 7950725

Franklin JE: Addiction medicine. JAMA 273(21):1656–1657, 1995 7752401

Galanter M: Network therapy for addiction: a model for office practice (also see comments). Am J Psychiatry 150(1):28–36, 1993 8417577

Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, et al: Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence. J Addict Dis 13(4):201–216, 1994 7734470

Galpern WR, Lumpkin M, Greenblatt DJ, et al: Chronic benzodiazepine administration, VII: behavioral tolerance and withdrawal and receptor alterations associated with clonazepam administration. Psychopharmacology (Berl) 104(2):225–230, 1991 1652144

Gawin FH, Ellinwood EH Jr: Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. N Engl J Med 318(18):1173–1182, 1988 3283549

Gawin FH, Allen D, Humblestone B: Outpatient treatment of 'crack' cocaine smoking with flupenthixol decanoate: a preliminary report. Arch Gen Psychiatry 46(4):322–325, 1989a 2930329

Gawin FH, Kleber HD, Byck R, et al: Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 46(2):117–121, 1989b 2492422

Ginzburg HM: Naltrexone: its clinical utility (DHHS Publ No ADM-84-1358). Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1984

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al; Varenicline Phase 3 Study Group: Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustainedrelease bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 296(1):47–55, 2006 16820546

Grabowski J, Rhoades H, Elk R, et al: Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled double-blind trials. J Clin Psychopharmacol 15(3):163–174, 1995 7635993

Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, et al: The effect of depression on return to drinking: a prospective study. Arch Gen Psychiatry 55(3):259–265, 1998 9510220

Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW: The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. J Clin Psychopharmacol 7(3):175–178, 1987 3597803

Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, et al: Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. Arch Gen Psychiatry 51(7):568–576, 1994 8031230

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al: Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev Jan 8 (1):CD000031, 2014

Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ: Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. Arch Gen Psychiatry 66(10):1108–1115, 2009 19805701

Janiri L, Mannelli P, Persico AM, et al: Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. Drug Alcohol Depend 36(2):139–145, 1994 7851281
Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. Arch Gen Psychiatry 35(4):501–516, 1978 215096
Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al; Varenicline Phase 3 Study Group: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 296(1):56–63, 2006 16820547
Joughin N, Tata P, Collins M, et al: In-patient withdrawal from long-term benzodiazepine use. Br J Addict 86(4):449–455, 1991 1675899
Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, et al: A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 75(3):233–240, 2004 15283944
Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al: Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 42(4):391–394, 1985 3977557
Kosten TR: Current pharmacotherapies for opioid dependence. Psychopharmacol Bull 26(1):69–74, 1990 2196628
Kosten TR, Kleber HD: Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. Life Sci 42(6):635–641, 1988 3276999
Kosten TA, Kosten TR: Pharmacological blocking agents for treating substance abuse. J Nerv Ment Dis 179(10):583–592, 1991 1919542
Kosten TR, Kleber HD, Morgan C: Role of opioid antagonists in treating intravenous cocaine abuse. Life Sci 44(13):887–892, 1989 2927249
Kreek MJ: Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 70:205–230, 1992 1346939
Landry DW, Zhao K, Yang GX, et al: Antibody-catalyzed degradation of cocaine. Science 259(5103):1899–1901, 1993 8456315
Lejoyeux M, Solomon J, Adès J: Benzodiazepine treatment for alcohol-dependent patients. Alcohol Alcohol 33(6):563–575, 1998 9872344
Luzi S, Morrison PD, Powell J, et al: What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? Neurotox Res 14(2-3):105–112, 2008 19073418
Mann K: Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. CNS Drugs 18(8):485–504, 2004 15182219
Martell BA, Orson FM, Poling J, et al: Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. Arch Gen Psychiatry 66(10):1116–1123, 2009 19805702
Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, Cutler RB: A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression (see comments). JAMA 275(10):761–767, 1996 8598592
Mason NA: Disulfiram-induced hepatitis: case report and review of the literature. DICP 23(11):872–875, 1989 2688328
Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al: A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. Neuropsychopharmacology 37(7):1689–1698, 2012 22373942
Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al: Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 174(1):70–77, 2014 24190578
McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, et al: Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: a placebo-controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry 53(3):232–240, 1996 8611060
Messinis L, Lyros E, Andrian V, et al: Neuropsychological functioning in buprenorphine maintained patients versus abstinent heroin abusers on naltrexone hydrochloride therapy. Hum Psychopharmacol 24(7):524–531, 2009 19650155
Miller NS: Pharmacotherapy in alcoholism. J Addict Dis 14(1):23–46, 1995 7632745
Miller NS, Sheppart LM: Addiction treatment and continuing care in forensic populations. Psychiatr Ann 30:589–596, 2000

Milne M, Crouch BI, Caravati EM: Buprenorphine for opioid dependence. J Pain Palliat Care Pharmacother 23(2):153–155, 2009 19492216

Moak DH: Assessing the efficacy of medical treatments for alcohol use disorders. Expert Opin Pharmacother 5(10):2075–2089, 2004 15461543

Mueller TI, Goldenberg IM, Gordon AL, et al: Benzodiazepine use in anxiety disordered patients with and without a history of alcoholism. J Clin Psychiatry 57(2):83–89, 1996 8591974

Murphy DL: Neuropsychiatric disorders and the multiple human brain serotonin receptor subtypes and subsystems. Neuropsychopharmacology 3(5-6):457–471, 1990 2078279

Najavits LM, Weiss RD: The role of psychotherapy in the treatment of substance-use disorders. Harv Rev Psychiatry 2(2):84–96, 1994 9384886

Naranjo CA, Sellers EM: Research Advances in New Psychopharmacological Treatments for Alcoholism. New York, Excerpta Medica, 1985

Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, et al: Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders: a placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 55(2):153–160, 1998 9477929

O'Connor PG, Kosten TR: Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 279(3):229–234, 1998 9438745

O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, et al: Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. Ann Intern Med 127(7):526–530, 1997 9313020

O'Leary G, Weiss RD: Pharmacotherapies for cocaine dependence. Curr Psychiatry Rep 2(6):508–513, 2000 11123003

O'Malley SS: Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence. J Clin Psychiatry 56(Suppl 7):30–38, 1995 7673103

O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. Arch Gen Psychiatry 49(11):881–887, 1992 1444726

O'Mara NB, Wesley LC: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Ann Pharmacother 28(2):210–211, 1994 8173139

Parran TV, Adelman CA, Merkin B, et al: Long-term outcomes of office-based buprenorphine/naloxone maintenance therapy. Drug Alcohol Depend 106(1):56–60, 2010 19717249

Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, et al: Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. Addiction 95(2):219–228, 2000 10723850

Reis AD, Castro LA, Faria R, Laranjeira R: Craving decrease with topiramate in outpatient treatment for cocaine dependence: an open label trial. Rev Bras Psiquiatr 30(2):132–135, 2008 18470406

Salvato FR, Mason BJ: Changes in transaminases over the course of a 12-week, double-blind nalmefene trial in a 38-year-old female subject. Alcohol Clin Exp Res 18(5):1187–1189, 1994 7847604

Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglgänsberger W: Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 53(8):673–680, 1996 8694680

Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ: Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. Arch Gen Psychiatry 48(5):448–452, 1991 2021297

Sellers EM, Naranjo CA, Harrison M, et al: Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. Clin Pharmacol Ther 34(6):822–826, 1983 6641099

Sinclair JD: Drugs to decrease alcohol drinking. Ann Med 22(5):357–362, 1990 2291844

Smith DE, Wesson DR: Phenobarbital technique for treatment of barbiturate dependence. Arch Gen Psychiatry 24(1):56–60, 1971 5538852

Stine SM, Kosten TR: Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal. J Clin Psychopharmacol 12(3):203–209, 1992 1629388

Stine SM, Kosten TR: Reduction of opiate withdrawal-like symptoms by cocaine abuse during methadone and buprenorphine maintenance. Am J Drug Alcohol Abuse 20(4):445–458, 1994 7832179

Swantek SS, Grossberg GT, Neppe VM, et al: The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population. J Geriatr Psychiatry Neurol 4(2):106–109, 1991 1854420

Swift RM: Effect of naltrexone on human alcohol consumption. J Clin Psychiatry 56(Suppl 7):24–29, 1995 7673102

Swift RM: Pharmacological treatments for drug and alcohol dependence: experimental and standard therapies. Psychiatr Ann 28:697–702, 1998

Teoh SK, Mello NK, Mendelson JH, et al: Buprenorphine effects on morphine- and cocaine-induced subjective responses by drug-dependent men. J Clin Psychopharmacol 14(1):15–27, 1994 8151000
Tunving K: Psychiatric effects of cannabis use. Acta Psychiatr Scand 72(3):209–217, 1985 3000137
Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, et al: Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. Drug Alcohol Depend 56(3):181–190, 1999 10529020
U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Controlled Substances Act as Amended to July 1, 1991. Washington, DC, West Publishing, 1991, pp 977–978
Vendruscolo LF, Barbier E, Schlosburg JE, et al: Corticosteroid-dependent plasticity mediates compulsive alcohol drinking in rats. J Neurosci 32(22):7563–7571, 2012 22649234
Vendruscolo LF, Estey D, Goodell V, et al. Glucocorticoid receptor antagonism decreases alcohol seeking in alcohol-dependent individuals. J Clin Invest 125(8): 2015, 3193–3197
Verheul R, Lehert P, Geerlings PJ, et al: Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials including 1485 alcohol-dependent patients. Psychopharmacology (Berl) 178(2-3):167–173, 2005 15322728
Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence (also see comments). Arch Gen Psychiatry 49(11):876–880, 1992 1345133
Washton AM, Resnick RB: Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. Am J Psychiatry 137(9):1121–1122, 1980 7425173
Weiss RD: Pharmacotherapy for co-occurring mood and substance use dis-orders, in Integrated Treatment for Mood and Substance Disorders. Edited by Westermeyer JJ, Weiss RD, Ziedonis DM. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2003, pp 122–139

12

Фармакотерапия в особых ситуациях

Одна из трудностей, с которыми сталкиваются практикующие врачи, состоит в том, что обычно пациент отличается от пациентов, отобранных в клинические исследования. В большинстве опубликованных сообщений об эффективности психоактивных препаратов у психиатрических больных тщательно отобраны физически здоровые взрослые, но не пожилые люди, не дети и не беременные. К сожалению, в клинической практике врач часто имеет дело с психиатрическими больными детского возраста или пожилыми, женщины могут быть беременны, также пациенты могут иметь повреждения мозга или соматические заболевания, однако в остальном требуют традиционной фармакотерапии. За последние 10 лет было получено много данных о лечении особых групп пациентов. В данной главе мы рассматриваем некоторые из этих особых ситуаций.

Беременность

Беременность (текущая или планируемая) представляет сложную проблему, которая затрагивает врача, пациентку и плод. В сознании большинства населения беременность – относительно благополучный период, когда женщина редко страдает обострениями психических расстройств. К сожалению, это не так. Беременность не предохраняет пациентов от возникновения, рецидива или обострения психических заболеваний. Например, большинство пациентов с рекуррентной депрессией, которые прекращают принимать антидепрессанты при планировании зачатия, возобновляют их прием до родов. У 10% пациентов во время беременности состояние соответствует критериям депрессивного расстройства. Беременность, по-видимому, повышает риск ОКР и других тревожных расстройств. Во время беременности могут возникать или обостряться мания и шизофрения.

Таблица 12–1. Тератогенный риск психотропных препаратов

Класс	Препарат	Категория риска[а]	Возможные эффекты
Анксиолитики	Бензодиазепины	D	Синдром Оппенгейма, синдром отмены, повышенный риск расщелины губы или нёба
	Снотворные бензодиазепины	X	Задержка внутриутробного роста плода
	Буспирон	C	Неизвестны
Антидепрессанты	ТЦА		Тахикардия у плода, синдром отмены у плода, антихолинергические эффекты у плода, задержка мочеиспускания, обструкция кишечника
	Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин	D	
	Другие ТЦА	C	
	ИМАО	C	Редкие пороки развития; редко применяются у беременных из-за риска гипертензии
	СИОЗС	C	Повышение частоты перинатальных осложнений
	Пароксетин	D	Сердечно-сосудистые пороки развития, повышение частоты перинатальных осложнений
Антипсихотики	Первого поколения	C	Редкие аномалии, желтуха плода, антихолинергические эффекты у плода после рождения
	АВП		Гестационный диабет, крупный плод
	Клозапин	B	
	Арипипразол, рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипрасидон, илоперидон, азенапин	C	
Нормотимики	Соли лития	D	Связаны с повышением частоты врожденных дефектов, в том числе пороков сердца, особенно аномалии Эбштейна; поведенческие эффекты
	Вальпроат	D	Дефекты нервной трубки

Таблица 12–1 *(окончание)*

Класс	Препарат	Категория риска[а]	Возможные эффекты
	Карбамазепин	D	Дефекты нервной трубки, минимальные аномалии
	Окскарбазепин	C	Неизвестны
	Ламотриджин	C	Неизвестны
	Габапентин/прегабалин	C	Неизвестны

[а] Категории риска FDA: A – в контролируемых исследованиях не показано риска у человека; B – не доказан риск у человека, однако адекватные исследования, возможно, не были проведены; C – риск не определен; D – получены данные о риске у человека; риск может быть меньше возможной пользы; X – противопоказан при беременности. (Пока настоящее издание готовилось к печати, FDA выпустило правила маркировки лекарственных препаратов, отражающие риски применения их во время беременности и в период лактации. Эти правила требуют изменения этикетирования препаратов, чтобы помочь врачам и другим специалистам правильно оценить ожидаемую пользу и возможный риск при назначении их, а также при консультировании беременных женщин и кормящих матерей, нуждающихся в лечении этими препаратами. В правилах требуется также удаление буквенных индексов, которыми ранее пользовались для характеристики степени угрозы, которую представляет препарат для матери и плода. Более подробная информация представлена на сайте: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm.)

Прием препаратов во время беременности сопровождается тератогенным риском, особенно в I триместре и, возможно, даже риском поведенческих нарушений у ребенка в последующем (табл. 12–1). Эти вопросы освещены в замечательном обзоре, представленном D.J.Newport и соавт. (2009). Все психотропные препараты в некоторой степени проникают через плаценту. Грубые пороки развития легко обнаружить и зафиксировать, также существует пока малоизученная и недоказанная вероятность того, что препараты, получаемые во время беременности матери, могут влиять на функцию мозга и поведение ребенка через много лет. Препараты могут влиять на схватки и роды, на поведение ребенка после родов. Все психотропные препараты в различной степени выделяются с молоком во время кормления. Эти обстоятельства делают отношения между врачом и пациентом весьма сложными. В идеальной ситуации мать не должна принимать препаратов во время всей беременности. Тем не менее есть множество примеров, при которых известный риск отмены психотропных препаратов больше, чем неизвестный риск при продолжении их приема.

Отсутствие лечения психического заболевания во время беременности связано со значительным риском. Беременные женщины при тяжелой депрессии не заботятся о себе должным образом, и в исследованиях показан повышенный риск низкой массы плода при рождении и преждевременных родов у женщин с нелеченой депрессией. При добавлении в расчет риска суицида опасность может оказаться чрезмерно высокой. Сходным образом, при нелеченой шизофрении повышен риск перинатальной смерти. Психоз может ухудшить состояние как матери, так и плода. Теоретически можно предположить, что высокий уровень кортизола при тяжелом стрессе во время беременности может влиять на развитие головного мозга плода.

Врачебная дилемма может быть проиллюстрирована случаем пациентки на 6-й неделе беременности с выраженной манией, которая несколько лет назад была госпитализирована. В течение недели она находилась в специализированном помещении, часто ее приходилось фиксировать, поскольку лечащий психиатр боялся начинать терапию нейролептиками, чтобы не повредить плоду. Один из консультантов в этом случае рекомендовал продолжение терапии галоперидолом несмотря на предполагаемую беременность, поскольку выраженная гиперактивность и стресс подвергали риску как пациентку, так и плод, тогда как не получено прямых доказательств того, что галоперидол или какой-либо другой нейролептик вызывает специфические дефекты плода. Дежурный врач был с этим не согласен. В итоге при ультразвуковом исследовании выявлена ложная беременность, и было начато соответствующее лечение. Этот случай иллюстрирует одну из клинических дилемм. Талидомид с вызываемыми им уродствами плода неотступно преследует все области фармакотерапии.

По данным проведенного метаанализа, традиционные для психиатрии препараты, для которых доказана связь со специфическими дефектами развития плода, – это соли лития, большинство антиконвульсантов, пароксетин и бензодиазепины. Применение солей лития связано с пороками сердца,

особенно аномалией Эбштейна, тогда как применение антиконвульсантов – с различными врожденными дефектами, в том числе деформациями лица и spina bifida. Тем не менее в исследованиях 1990-х годов (Cohen L.S. et al., 1994) показано, что тератогенный эффект солей лития в I триместре беременности был преувеличен в ранних исследованиях и что риск при отмене солей лития у некоторых пациентов превышал риск врожденных дефектов.

Вместе с тем нет определенных доказательств того, что какие-либо стандартные психотропные препараты не вызывают (или вызывают) врожденные дефекты. Минимальные врожденные аномалии наблюдаются с частотой до 4% у детей, рожденных матерями, не получающими препараты. Тем не менее обычно любые препараты считаются вредными для плода, и ни один из врачей не чувствует себя абсолютно спокойно, назначая лекарственную терапию пациентам, которые предположительно беременны или планируют беременность. В подобных случаях следует избегать лекарственной терапии.

К сожалению, некоторые женщины с тяжелыми, даже инвалидизирующими психическими расстройствами желают забеременеть или беременеют, и необходимо делать выбор между лечением пациента и избеганием действия препаратов на плод. Если нет необходимости в поддерживающей терапии, следует проконсультироваться с психиатром, имеющим опыт в совместной работе с акушерами, или дисморфологом (специалистом по врожденным дефектам). Эти специалисты работают в крупных медицинских центрах.

Помимо этого, существуют телефонные горячие линии, сообщающие о влиянии препаратов на плод. Одна из них – California Teratogen Information Service (CTIS, тел. 1-800-532-3749) на базе Калифорнийского университета, в Сан-Диего и Стэнфорде. Персонал с готовностью ответит на вопросы и при необходимости направит позвонивших в другие программы по всей стране. Также доступны веб-сайты, посвященные вопросам применения препаратов при беременности, например CTIS (www.ctispregnancy.org), который входит в состав Organization of Teratology Information Services (OTIS, www.otispregnancy.org), и сайт специалистов по тератогенной информации Иллинойса (www.fetal-exposure.org). Ссылки на основные работы в этой области приведены в списке литературы в данной главе.

Информация от специалиста по репродуктивной психиатрии или телефонная горячая линия помогут определить, получены ли явные доказательства того, что конкретный препарат тератогенен, однако это не решает проблему для лечащего врача. Итоговое решение должно зависеть от тяжести состояния и от того, есть ли у пациентки обдуманное желание иметь ребенка. Необходимо письменное информированное согласие пациентки и членов ее семьи (в том числе мужа или родителей пациентки при необходимости) на план лечения как при отмене терапии несмотря на риск, так и при продолжении необходимого лечения несмотря на беременность.

Вероятно, отмена большинства психотропных препаратов за 2–3 нед. до беременности достаточна для устранения риска пороков развития.

Если препарат можно не принимать в первые 3 месяца беременности, риск аномалий у плода значительно снижается, однако возможны другие неблагоприятные события. Дети, рожденные женщинами с зависимостью от седативных препаратов и опиатов, страдают от синдрома отмены и нуждаются в лечении после рождения. У новорожденных возможны вегетативные симптомы, в основном если мать принимала ТЦА или такие короткодействующие антидепрессанты, как пароксетин или венлафаксин. В некоторых случаях целесообразна осторожная отмена препарата за несколько недель до родов. Тем не менее риск для плода/новорожденного может быть невелик относительно риска оставить без лечения женщину в уязвимый период после родов.

В целом антидепрессанты, возможно, наиболее изученный класс применяемых во время беременности препаратов. Согласно последним данным, включая обзоры по применению флуоксетина (Rahimi R. et al., 2006; Yonkers K.A. et al., 2009), его прием во время беременности не связан с более высокой частотой врожденных аномалий. Более 5 тыс. женщин в национальной базе данных, которые принимали флуоксетин, были исследованы проспективно, и не получено явных доказательств тератогенных эффектов флуоксетина. Тем не менее обнаружена связь между приемом СИОЗС во время беременности и более высокой частотой спонтанных абортов (Rahimi R. et al., 2006), а также устраняющимися без лечения поведенческими синдромами с двигательными расстройствами, возбудимостью и желудочно-кишечными расстройствами (Moses-Kolko E.L. et al., 2005) и, возможно, невысоким риском постнатальной легочной гипертензии (Chambers C.D. et al., 2006; Källén B., Olausson P.O., 2008). Помимо этого, у женщин во время беременности на фоне приема флуоксетина был несколько повышен риск низкой массы тела новорожденного (Hendrick V. et al., 2003; Simon G.E. et al., 2002). Клиническая значимость несколько сниженной массы тела новорожденного неясна, а депрессия у беременных также ассоциирована с рождением маловесного ребенка. Согласно предварительным исследованиям, циталопрам и сертралин также не оказывают тератогенного эффекта (Einarson A. et al., 2009). Тем не менее пароксетин потенциально тератогенен, что связано с повышением частоты сердечно-сосудистых пороков, в том числе дефектов предсердия и перегородки сердца (Cuzzell J.Z., 2006). Однако в других исследованиях (например, Louik C. et al., 2007) эта связь не подтвердилась. Тем не менее на основании имеющихся данных FDA изменило классификационную категорию пароксетина с «C» на «D», чтобы тем самым отразить повышенный риск тератогенного эффекта, связанный с применением этого препарата. Таким образом, при беременности по возможности следует избегать назначения пароксетина, особенно в I триместре. В целом, учитывая известный риск рецидива или обострения при отмене антидепрессанта, по нашему опыту, для пациента лучше продолжать прием СИОЗС во время беременности.

Все СИОЗС, за исключением пароксетина, в настоящее время относятся FDA к категории C; это означает, что риск невозможно определить из-за недо-

статочного количества доказательств. Тем не менее классификация препаратов, принимаемых во время беременности, по FDA неадекватна[1]. Бупропион относится к категории В, что означает меньший риск, чем для СИОЗС. В исследованиях на животных бупропион был связан с минимальным риском тератогенного эффекта, однако клинические данные практически отсутствуют. Таким образом, мы не считаем бупропион предпочтительным по сравнению с СИОЗС во время беременности. Сходным образом, некоторые *ТЦА*, например нортриптилин, относятся к препаратам категории D, что означает, что получены данные о риске. Для пациентов, которые отчетливо отвечают на нортриптилин, безопаснее может быть продолжать прием препарата, а не переходить на СИОЗС.

Имеются убедительные данные о том, что вальпроат может вызвать различные дефекты нервной трубки в I триместре, в том числе spina bifida, анэнцефалию, гидроцефалию, микроцефалию, а также пороки развития мочеполовой системы и вальпроатный синдром плода (см. гл. 5 «Нормотимики»). Частота тяжелых врожденных пороков, ассоциированных с вальпроевой кислотой, составляет 6–20% (Harden C. L. et al., 2009). Гидантоин и карбамазепин также могут вызывать подобные дефекты. Концентрация антиконвульсанта в крови плода достигает 50–80% от таковой у матери. В результате большинство антиконвульсантов относятся к категории D. Мы очень мало знаем о ламотриджине, топирамате и габапентине при беременности, однако эти препараты в настоящее время относят к категории риска С просто потому, что нет данных о риске. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение ламотриджином ассоциировано с некоторым риском тератогенного действия, хотя и менее выраженного, чем у солей лития, вальпроата и карбамазепина. Ламотриджин, возможно, повышает риск расщелины верхней губы и нёба (4–9 случаев на 1000 родившихся детей), что по меньшей мере в 10 раз больше, чем в популяции (Viguera A. C. et al., 2007).

Помимо того, что вальпроат, принимаемый женщиной в период беременности, вызывает нарушение закладки нервной трубки, появляется все больше данных, указывающих на связь низкого коэффициента интеллекта (IQ) у детей с воздействием вальпроата во внутриутробном периоде. K. J. Meador и соавт. (2009) исследовали когнитивную функцию у 309 детей, которые во внутриутробном периоде подверглись воздействию противосудорожных препаратов. У 3-летних детей, подвергшихся воздействию вальпроата во внутриутробном периоде, IQ был на 9 баллов ниже, чем у детей, которые подверглись действию ламотриджина, и на 6 баллов ниже, чем у детей, кото-

[1] Пока это издание руководства готовилось к печати, FDA выпустило правила маркировки лекарственных препаратов, отражающие риски применения их во время беременности и в период лактации. Эти правила требуют изменения этикетирования препаратов, чтобы помочь врачам и другим специалистам правильно оценить ожидаемую пользу и возможный риск при назначении их, а также при консультировании беременных женщин и кормящих матерей, нуждающихся в лечении этими препаратами. В правилах требуется также удаление буквенных индексов, которыми ранее пользовались для характеристики степени угрозы, которую представляет препарат для матери и плода. Более подробная информация представлена на сайте: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm).

рые подверглись действию карбамазепина. Кроме того, K.J.Meador и соавт. выявили связь между дозой вальпроата, принимаемого матерью в период беременности, и IQ ребенка. Исследование этих авторов подтвердило ранее полученные данные о том, что вальпроат, принимаемый матерью в период беременности, ассоциирован с повышенным риском умственной отсталости у ребенка (Thomas S.V. et al., 2008; Vinten J. et al., 2005). Рост числа случаев нарушения когнитивной функции у детей, ассоциированного с приемом матерью вальпроата в период беременности, говорит о том, что при лечении беременных с БАР вальпроат не может быть препаратом первой линии. АВП (за исключением клозапина) в настоящее время относят к категории С по той же причине. На данный момент на основании опыта применения АВП не предполагается, что эти препараты тератогенны (Einarson A. et al., 2009; McKenna K. et al., 2005). Однако прием АВП в период беременности ассоциирован с определенным риском, в том числе гестационного диабета и рождения крупного плода. Мы предполагаем относительную безопасность антипсихотиков при беременности, поскольку с 1950-х годов многие женщины получали производные фенотиазина для купирования тошноты в I триместре беременности, при этом нет явных доказательств наличия тератогенного эффекта. Поскольку психоз во время беременности представляет значительный риск, польза применения типичных препаратов часто превышает риск нелеченого психоза. В настоящее время, возможно, предпочтительно применять в период беременности сильнодействующие типичные антипсихотики, а не АВП с присущим им риском метаболических побочных эффектов или слабые типичные антипсихотики, обладающие выраженным антихолинергическим свойством.

Бензодиазепины традиционно противопоказаны при беременности. Многим бензодиазепинам присвоена категория риска X, это означает, что тератогенный риск этих препаратов обычно перевешивает ожидаемую от них пользу и что они, следовательно, противопоказаны при беременности. Опасения были связаны с тем, что прием в I триместре беременности повышал риск расщелины губы и нёба. Однако связь приема бензодиазепинов с развитием расщелины нёба поставлена под сомнение в ряде работ (Dolovich L.R. et al., 1998; Eros E. et al., 2002). Результаты исследований показали, что риск формирования оральной расщелины на фоне бензодиазепинов при беременности ниже, чем предполагалось ранее, однако все равно несколько повышен.

Влияние препаратов, применяемых во время беременности, на поведение ребенка в будущем труднее оценить. Употребление алкоголя и кокаина во время беременности связано с поведенческими нарушениями у детей, даже при отсутствии физических дефектов. Нарушения поведения могут быть менее заметны, чем легко выявляемые физические аномалии. В наиболее надежном на данный момент исследовании проблемы не обнаружено различий в речи, темпераменте, уровне активности или интеллекте у 135 детей, которые подвергались действию флуоксетина или ТЦА внутриутробно, по сравнению с теми, кто не подвергался этому воздействию (Nulman I. et al., 1997, 2002). В исследовании, проведенном Стэнфордской группой,

выявлены легкие двигательные дисфункции у детей, подвергавшихся действию антидепрессантов внутриутробно, однако не обнаружено психических различий (Casper R.C. et al., 2003). В относительно недавно проведенном исследовании R.C.Casper и соавт. (2001) показали, что длительный прием СИОЗС ассоциирован с низким баллом по шкале оценки поведения младенцев и по шкале развития младенцев. В исследовании на крысах обнаружена задержка моторного развития при внутриутробном действии флуоксетина. Тем не менее в сходном исследовании выявлено, что пренатальное действие флуоксетина оказывало неожиданное положительное влияние на когнитивные функции у крысят (Bairy K.L. et al., 2007). У детей, матери которых в период беременности принимали антипсихотики первого поколения, так же не было существенной разницы в показателях двигательного развития, роста или развития интеллекта при наблюдении их до 4-летнего возраста (Slone D. et al., 1977). Проведенные исследования важны, однако недостаточны для ответа на вопрос о том, влияют ли психотропные препараты отрицательно на поведение. Высокую озабоченность вызывают результаты 2 недавно проведенных исследований связи между приемом матерью СИОЗС в период беременности и расстройствами аутистического спектра. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Швеции, пренатальная экспозиция СИОЗС ассоциировалась с повышением в 3,36 раза риска аутизма без нарушения развития (Rai D. et al., 2013), но такое повышение риска позволяет объяснить только 0,6% случаев аутизма. В другом исследовании по типу случай–контроль прием матерью в период беременности СИОЗС был ассоциирован с повышенным риском аутизма у мальчиков (Harrington R.A. et al., 2014). Эти данные говорят о том, что СИОЗС, возможно, оказывают влияние на поведение, но отделить риск, связанный с этим влиянием, от риска, обусловленного аффективным и тревожным расстройством у матери, трудно. Тем не менее, согласно нашему клиническому опыту, не наблюдается каких-либо явных поведенческих эффектов антидепрессантов, применяемых во время беременности, однако, безусловно, необходимо дальнейшее изучение вопроса.

После рождения ребенка у кормящей матери часть препарата выделяется с молоком, поскольку все известные психоактивные препараты проникают в молоко. Концентрация антидепрессанта в крови плода может достигать 50% от концентрации в крови матери, в то же время в молоке содержится менее 1% дозы матери. При отсутствии данных о концентрации в молоке определенного препарата трудно делать выводы, тем не менее обычно концентрация препарата в молоке значительно ниже, чем в крови, и общая доза, потребляемая ребенком, может быть крайне мала (Berle J.O. et al., 2004). В исследованиях показано, что концентрация антидепрессанта в крови часто неопределимо мала у детей, которые были на грудном вскармливании, когда матери принимали антидепрессанты (Birnbaum C. et al., 1999; Gentile S. et al., 2007). Z.N.Stowe и соавт. (1995) наблюдали 7 кормящих матерей с тяжелой послеродовой депрессией, которые принимали сертралин и обнаружили, что максимальная суточная доза, которую получали дети, составила 0,026–0,044 мг/кг. В похожей работе (Winn S. et al., 1995)

в динамике оценивали грудных детей, получающих сертралин с молоком, по таблицам роста, количеству заболеваний и срокам развития; по итогам исследования не обнаружено нежелательных явлений в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой. Как и во многих ситуациях в медицине, связанных с балансом пользы и риска, при принятии решения о назначении психотропных препаратов кормящей женщине необходимо, согласно представлениям врача, пациентки и ее семьи, соотносить страдание матери с часто неизвестным риском для ребенка.

Педиатрическая психофармакология

Решение применять лекарственную терапию у психически больного ребенка или младшего подростка должно быть основано на очевидной клинической необходимости. Получено немного данных об отдаленных последствиях терапии психотропными препаратами в детстве в плане функций мозга, поведения или психического здоровья у взрослых. Психическое расстройство должно представлять значимую опасность для развития и благополучия ребенка, и лечение следует назначать после тщательного психического и соматического обследования.

У детей до пубертатного возраста печень работает относительно эффективно. Это обычно позволяет им быстро метаболизировать препараты и хорошо переносить более высокие дозы психотропных препаратов в пересчете на массу тела, чем применяющиеся у молодых взрослых. Из этого не следует делать вывод о том, что семилетнему ребенку нужно назначать высокие дозы препаратов, напротив, вначале назначают очень низкие дозы и лишь при отсутствии ответа дозу постепенно повышают до взрослой (с поправкой на массу тела), не опасаясь необычной токсичности.

Следует отметить, что большинство типичных психотропных препаратов не получили одобрение FDA для детей и даже для подростков, в основном из-за того, что не были проведены необходимые исследования. Недавно FDA стало требовать, чтобы производители антидепрессантов проводили исследования на детях и подростках.

Психостимуляторы

Наиболее изученные и валидизированные для применения у детей с психическими расстройствами препараты – психостимуляторы (D-амфетамин и метилфенидат; см. гл. 8 «Психостимуляторы и другие быстродействующие препараты») при СДВГ. В более чем 170 исследованиях лечения СДВГ, в которых участвовали 5000 детей, была подтверждена польза этих препаратов. С начала 1990-х годов количество детей, получающих психостимуляторы, значительно возросло. С 1990-го по 1993 г. число амбулаторных визитов по поводу СДВГ возросло с 1,6 до 4,2 млн в год, при этом 90% детей с диагнозом СДВГ на определенном этапе лечения получали психостимуляторы (Swanson J.M. et al., 1995). Только в 1996 г. было выписано более 10 млн

рецептов на метилфенидат. В 2004 г. частота назначения психостимуляторов по сравнению с прошлым десятилетием возросла в 2 раза, достигнув 4,63 случаев на 1000 человек (Winterstein A.G. et al., 2008). Неясно, вызвано ли это повышение количества назначений психостимуляторов лучшей диагностикой СДВГ или избыточными назначениями, – вероятно, имеют место оба фактора (Greenhill L.L. et al., 1999). Однако мнение, что СДВГ всего лишь оправдание, чтобы подавить раздражающее поведение у детей или продать больше препарата, неверно.

В исследованиях по влиянию психостимуляторов на различные виды поведения показано, что эффекты препарата сложны. Доза, которая устраняет гиперактивность, может быть слишком высокой, чтобы улучшить учебу. Психостимуляторы могут несколько подавлять рост, возможно, на 1–3 см за период развития, однако в недавнем наблюдательном исследовании не показано влияния психостимуляторов на рост во взрослом состоянии (Kramer J.R. et al., 2000). Дети, получающие психостимуляторы, могут страдать от побочных эффектов, например анорексии, бессонницы, дисфории и даже тиков.

У некоторых детей с СДВГ состояние значительно улучшается (более в поведении, чем в успеваемости), тогда как у других улучшение незначительно, и у немногих не наступает улучшения или даже нарастает возбуждение. Отвлекаемость, проявления агрессии и плохая успеваемость частично редуцируются во время терапии психостимуляторами и возобновляются при отмене препарата или замене на плацебо. Большинство исследований проводятся в течение 12 нед. и менее, однако в более продолжительных исследованиях как стимуляторов, так и атомоксетина подтверждено длительное преимущество фармакотерапии у детей с СДВГ (Arnold L.E. et al., 1997; Barbaresi W.J. et al., 2006; Kratochvil C.J. et al., 2006).

В настоящее время выпускается ряд психостимуляторов пролонгированного действия или рассчитанных на прием 1 раз в сутки. На сегодняшний день при лечении СДВГ широко применяется длительно действующая форма метилфенидата (Концерта). Концерта позволяет избежать трудностей приема препарата в школе, которые возникают при дозировке 3 раза в день, и, по-видимому, так же эффективна, как короткодействующая форма. Общая доза Концерты приблизительно на 20% выше, чем общая доза метилфенидата, т.е. суточная доза Концерты составляет 18–54 мг 1 раз в сутки. Метилфенидат выпускается также в форме трансдермального пластыря, применяемого 1 раз в сутки, или в форме препаратов пролонгированного действия, принимаемых внутрь. Лисдексамфетамин является пролекарством декстроамфетамина, и его также принимают 1 раз в сутки.

Некоторые дети неожиданно отвечают на один из двух психостимуляторов лучше, чем на другой. Метилфенидат обычно назначают в начальной дозе 5 мг 2 раза в день, и со временем дозу повышают до 20 мг 3 раза в день. Декстроамфетамин дешевле, чем оригинальный препарат Риталин, и большинство психостимуляторов в настоящее время имеют эквивалентные им дженерики. Начальная доза составляет 2,5 мг 2 раза в день затем дозу постепенно повышают до 40 мг в 2–4 приема. Обычно в клинической практике

короткодействующие психостимуляторы назначают 2 раза в день со второй дозой около полудня, чтобы уменьшить риск бессонницы. Согласно сообщению J.D. Kent и соавт. (1995), добавление третьей дозы во второй половине дня редко нарушает сон. Тем не менее дозы во время второго завтрака представляют проблему для школьников. Выпускаются препараты с постепенным высвобождением D-амфетамина, метилфенидата и метамфетамина, однако их эффективность у детей с СДВГ не вполне доказана. Эти препараты, безусловно, можно назначать при необходимости или желательности однократного приема. У пациентов с хорошим ответом на психостимуляторы обоснованно 1 раз в несколько месяцев на некоторое время отменять препарат («лекарственные выходные»), чтобы определить, насколько он необходим в дальнейшем. Схема приема препаратов при СДВГ только в учебные дни неоправданна, поскольку в остальное время могут нарушаться взаимоотношения с семьей и сверстниками, а также учеба вне школы. У некоторых пациентов состояние улучшается на фоне психостимуляторов в подростковом и даже взрослом возрасте. По мере роста и взросления ребенка может потребоваться титрование дозы с повышением или понижением.

При СДВГ эффективны не только психостимуляторы, но и некоторые другие препараты. ТЦА (например, дезипрамин) в низких дозах (10–25 мг 4 раза в день) могут быть эффективными, однако действуют медленнее: эффект развивается через несколько недель и начинает уменьшаться спустя некоторое время. Другой антидепрессант, который считается перспективным в плане лечения СДВГ, – бупропион. В исследованиях сообщается, что бупропион эффективен при купировании поведенческих и когнитивных нарушений, связанных с СДВГ (Casat C.D. et al., 1989), а также при СДВГ у взрослых (Wilens T.E. et al., 2005). Детям бупропион назначают в дозе 3–6 мг/кг/сут. дробно. В одном анализе случая при СДВГ применяли СИОЗС (Frankenburg F.R., Kando J.C., 1994). Гуанфацин (Тенекс), антигипертензивный препарат, применялся вне инструкции для лечения СДВГ в течение ряда лет. В 2009 г. для лечения СДВГ была одобрена лекарственная форма гуанфацина замедленного высвобождения (Интунив). Отмечено, что гуанфацин при СДВГ менее эффективен, чем антидепрессанты.

И наконец, с психостимуляторами часто сочетают клонидин, чтобы уменьшить побочные эффекты и повысить влияние на гиперактивность и гиперкинезы. Сообщают, что клонидин в дозе 0,1 мг 3 раза в день уменьшает вызванную психостимуляторами бессонницу и импульсивность. Тем не менее в качестве монотерапии СДВГ клонидин уступает дезипрамину (Singer H.S. et al., 1995).

При СДВГ эффективны различные антидепрессанты, например венлафаксин, бупропион и дезипрамин; они будут рассмотрены далее в этой главе.

Также при СДВГ изучены два новых, «нестимулирующих» препарата: атомоксетин и модафинил. Атомоксетин – полный ингибитор пресинаптического переносчика норадреналина, который был одобрен в 2003 г. для лечения СДВГ как у детей, так и у взрослых. Сообщают, что атомоксетин в дозе 1,2 и 1,8 мг/кг/сут. значительно эффективнее плацебо у детей и взрослых

с СДВГ (Buitelaar J.K. et al., 2004; Kelsey D.K. et al., 2004). Большинство детей получали препарат 1 раз в день в дозе от 40 до 80 мг/сут.

Атомоксетин хорошо всасывается перорально, и период полужизни составляет приблизительно 4 ч. Тем не менее при низкой активности изофермента 2D6 цитохрома P450 препарат метаболизируется медленнее. Можно предположить, что сочетание СИОЗС с атомоксетином повышает токсичность последнего. Таким образом, на фоне флуоксетина или пароксетина могут потребоваться более низкие дозы атомоксетина.

Атомоксетин имеет преимущество перед стандартными психостимуляторами в том, что не провоцирует злоупотребление препаратом. Таким образом, назначение атомоксетина не связано с ограничениями, которые необходимы в случае строго учетных препаратов, например, стандартных психостимуляторов. С другой стороны, атомоксетин, как и психостимуляторы, обладает способностью снижать массу тела, а также повышать ЧСС и артериальное давление. Как аноректические, так и сердечно-сосудистые эффекты атомоксетина, по-видимому, зависят от дозы. Сообщают также о других побочных эффектах: сыпи, тревоге, сонливости и (недавно) нарушении показателей функции печени. Для атомоксетина в силе те же предостережения, касающиеся усугубления суицидальных мыслей, что и для антидепрессантов.

В некоторых исследованиях оценивали эффективность атомоксетина по сравнению с плацебо или типичными психостимуляторами. В рандомизированном сравнении атомоксетина и метилфенидата у 228 детей с СДВГ оба препарата были одинаково эффективны (Kratochvil C.J. et al., 2002). В плацебо-контролируемом исследовании 297 детей с СДВГ атомоксетин отчетливо превосходил плацебо в плане улучшения внимания и уменьшения гиперактивности (Michelson D. et al., 2001). Помимо этого, атомоксетин значимо улучшает нарушенную активность в социальной и семейной сферах при сравнении с плацебо.

Модафинил, который одобрен FDA для лечения нарколепсии, также был изучен при СДВГ. Подобно атомоксетину, модафинил не влияет на дофаминергическую систему и, как отмечено ранее, не провоцирует злоупотребление. По этой причине модафинил входит в Список IV DEA, и для его назначения не требуется тройных рецептов, что определяет его отчетливое преимущество перед психостимуляторами. Кроме того, он лучше переносится и его проще дозировать.

Считалось, что модафинил, подобно атомоксетину, не влияет на дофаминергическую систему и, как отмечено ранее, не провоцирует злоупотребление. По-видимому, модафинил действует на возбуждающее выделение гистамина в строго определенных областях головного мозга и не оказывает генерализованных эффектов, характерных для психостимуляторов. Однако он может влиять на содержание дофамина. Также он может влиять на систему гипокретина/орексина. Как таковой, он с меньшей вероятностью вызывает сердечно-сосудистые изменения или повышение массы тела, чем амфетамины или атомоксетин. Наиболее частый побочный эффект модафинила – головная боль, также препарат может вызывать незначитель-

ные желудочно-кишечные расстройства. Побочные эффекты, связанные с ЦНС, например тревога или бессонница, наблюдаются редко. Модафинил индуцирует изофермент 3А3/4 цитохрома Р450, поэтому может ускорять метаболизм контрацептивов для перорального приема, стероидов и других препаратов, зависимых от изофермента 3А3/4 цитохрома Р450. Таким образом, женщинам, принимающим контрацептивы в таблетках, следует учитывать теоретический риск неэффективности контрацепции при одновременном приеме модафинила.

Модафинил изучали при различных состояниях, ассоциированных с астенией, в том числе при работе по сменам, апноэ во сне, рассеянном склерозе, фибромиалгии, болезни Паркинсона и депрессии (см. гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»). Согласно предварительным результатам, модафинил может применяться при лечении астенических расстройств разного генеза без значительных нежелательных явлений.

В ряде работ изучена эффективность модафинила при СДВГ. В исследованиях модафинила при СДВГ у детей показана одинаковая эффективность модафинила и декстроамфетамина и преимущество препарата перед плацебо (Rugino T.A., Copley T.C., 2001; Taylor F.B., Russo J., 2000). В 4-недельном исследовании у 248 детей с СДВГ модафинил в дозе 300–400 мг/сут. был более эффективен, чем плацебо, против симптомов СДВГ и хорошо переносился (Biederman J. et al., 2006). Сходным образом, в 9-недельном двойном слепом исследовании 194 детей и подростков с СДВГ у 52% пациентов, случайно распределенных в группу, получавшую модафинил, состояние улучшилось, тогда как в группе плацебо, улучшение наблюдалось лишь у 18% детей (Greenhill L.L. et al., 2006). В 2005 г. эти данные сочли достаточными для одобрения модафинила как средства для лечения СДВГ у детей. Тем не менее в одном исследовании сообщается о синдроме Стивенса–Джонсона у ребенка. Этиология сыпи осталась неясна, однако возможна связь с исследуемым препаратом. Это сообщение побудило FDA запросить дополнительные данные о безопасности препарата. Компания приняла решение удалить СДВГ из списка показаний для модафинила, очевидно, из-за того, что для окончательного одобрения потребовались бы масштабные исследования безопасности. В настоящее время изучается возможность лечения R-энантиомером модафинила СДВГ и других заболеваний, в частности депрессии при БАР.

Антипсихотики

Существует мало исследований, посвященных терапии антипсихотиками при шизофрении у детей, в связи с чем трудно сделать какие-либо обобщения. В целом анализ доступных данных позволяет предполагать меньшую эффективность антипсихотиков у детей по сравнению со взрослыми пациентами. На настоящий момент проведено несколько контролируемых испытаний. В одной из работ показано умеренное преимущество галоперидола и локсапина по сравнению с плацебо у 75 подростков с шизофренией (Pool D. et al.,

1976). В другом исследовании обнаружено, что галоперидол превосходит по эффективности плацебо при шизофрении у детей (Spencer E.K. et al., 1992).

Появляется все больше данных об эффективности и безопасности лечения с помощью АВП шизофрении и БАР у детей (Kumra S. et al., 2008). Арипипразол в 2008 г. был одобрен для лечения шизофрении и БАР у подростков. В 2009 г. консультативная группа FDA одобрила как кветиапин, так и оланзапин для лечения психотических расстройств у детей. Рисперидон у детей с БАР вызывает более быстрый эффект, чем дивальпроекс, и случаи вынужденного прекращения лечения наблюдаются реже (Pavuluri M.N. et al., 2010). В недавно проведенном исследовании была отмечена высокая эффективность зипрасидона при лечении детей с БАР (Findling R.L. et al., 2013).

Исследование эффективности клозапина у детей проводилось на небольших выборках.

Данных об эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков при шизофрении у детей еще меньше. В одном контролируемом исследовании клозапин сравнивали с галоперидолом у 21 пациента в течение 6 нед. (Kumra S. et al., 1996). В сформированной случайным образом группе клозапина улучшение было более выражено как в плане позитивных, так и негативных симптомов, чем у детей, получавших галоперидол. Тем не менее клозапин плохо переносился. У 5 из 10 детей, получавших клозапин, значительно снизилось количество нейтрофилов. Помимо этого, у 2 из 10 детей развились судорожные припадки. Средняя доза клозапина составляла 237 мг/сут. В другом небольшом рандомизированном контролируемом испытании обнаружено, что оланзапин и рисперидон были несколько более эффективны, чем галоперидол, при шизофрении у детей (Sikich L. et al., 2004). Тем не менее на фоне АВП в отмечалась значимо более выраженное повышение массы тела. Так, согласно данным, приведенным в Кохрановском обзоре, АВП при лечении подростков с психозом не превосходят по эффективности антипсихотики первого поколения (Kumar A. et al., 2013). АВП имели более благоприятный профиль побочных эффектов, хотя оланзапин, клозапин и рисперидон вызывали более выраженное увеличение массы тела.

АВП имеют отчетливые преимущества для пациентов, которым может потребоваться многолетнее лечение. У детей, нуждающихся в непрерывном долгосрочном лечении, очень высок риск развития ЭПС на фоне приема типичных антипсихотиков. В то же время при использовании АВП риск поздней дискинезии чрезвычайно мал, хотя у детей наблюдаются акатизия и дистонические реакции (Correll C.U. et al., 2004). С другой стороны, для некоторых АВП ограничивающим фактором может быть повышение массы тела. Рисперидон в низких дозах (1–2 мг/сут.) эффективен во многих случаях и не вызывает повышения массы тела, которое обычно наблюдается при лечении АВП (Ben Amor L., 2012), хотя в недавно проведенном исследовании на детях с аутизмом он вызвал увеличение массы тела (Findling R.L. et al., 2014). Последним средством, применяемым при недостаточной эффективности лечения и резистентности к типичным и атипичным антипсихотикам, остается клозапин.

Таблица 12–2. Дозы антипсихотиков для детей

Препарат	Стандартные терапевтические дозы для детей
Хлорпромазин	0,25 мг/кг 3 раза в день
Трифлуоперазин	0,5–10 мг 2 раза в день
Галоперидол	0,15–0,5 мг/кг/сут. (дробно [2 раза в день])
Арипипразол	2–10 мг/сут.
Оланзапин	2,5–5 мг на ночь
Кветиапин	25–300 мг/сут.
Рисперидон	1–2 мг/сут.

В таблице 12–2 указаны стандартные педиатрические терапевтические дозы некоторых антипсихотиков. У детей с такими нарушениями развития, как аутизм, антипсихотики могут давать более отчетливый эффект. Рисперидон стал первым препаратом, одобренным FDA для лечения некоторых поведенческих аспектов аутизма в 2006 г. При нарушениях развития у детей младше 15 лет редко наблюдается выраженное улучшение на фоне антипсихотиков, однако у некоторых возникает гиперактивное, дезорганизованное поведение. Наиболее высокие показатели эффективности АВП у детей были получены при лечении глубоких нарушений психического развития рисперидоном. Например, в многоцентровом исследовании с участием 101 ребенка с аутизмом рисперидон был значительно эффективнее плацебо против вспышек гнева, агрессии и самоповреждающего поведения (McCracken J.T. et al., 2002). Кроме того, терапевтические эффекты сохранялись в течение по крайней мере 6 мес. Препарат был одобрен FDA для применения при раздражительности (например, при агрессивном поведении) у детей с аутизмом.

Психозы, связанные с аффективными расстройствами, также лечатся антипсихотиками. Не получено доказательств того, что дети хуже переносят эти препараты, чем взрослые, за исключением, возможно, более высокой частоты дистонии у подростков мужского пола. Тем не менее риск поздней дискинезии и меньшая вероятность выраженного улучшения заставляют врача применять препараты осторожно, тщательно фиксируя клинические эффекты и периодически оценивая состояние пациента без лечения, чтобы убедиться, что лечение действительно необходимо в качестве поддерживающей терапии. У старших подростков острые психотические симптомы становятся похожими на таковые у взрослых, и их можно лечить так же (см. гл. 4 «Антипсихотики»).

Седативные антипсихотики первого поколения (например, тиоридазин и хлорпромазин) могут затруднять учебу. Из неседативных нейролептиков у детей с аутизмом (глубокое нарушение развития) лучше всего изучен галоперидол, демонстрирующий умеренную эффективность. В недавних работах обсуждалась эффективность атипичных антипсихотиков, например рисперидона и клозапина, при психозах у детей. В более ранних анализах случаев описывались эффекты клозапина, у детей и подростков при шизофрении (Mozes T. et al., 1994).

Антипсихотики часто применяются для коррекции поведения у гневливых, импульсивных детей и подростков, не страдающих психозами. Это показание не было валидизировано, однако большинство врачей применяют низкие дозы антипсихотиков для контроля гнева и агрессивного поведения у детей или подростков в стационаре. Некоторые предпочитают назначать галоперидол в низких дозах (например, 2 мг каждый час до успокоения пациента), тогда как другие применяют более седативные препараты, например хлорпромазин в дозе 10–50 мг 3 или 4 раза в день. Рисперидон значимо эффективнее плацебо при лечении агрессии, связанной с аутизмом у взрослых (McDougle C.J. et al., 1998). В открытых исследованиях рисперидона при лечении агрессии у детей также получен положительный опыт при дозах 1–2 мг/сут. (Horrigan J.P., Barnhill L.J., 1997; Schreier H.A., 1998).

В хорошо контролируемом исследовании, посвященном сравнению галоперидола (2–6 мг/сут.) с карбонатом лития и плацебо у госпитализированных детей с непсихотической агрессией с расстройствами поведения, показано, что по различным показателям оба препарата были эффективнее плацебо (Platt J.E. et al., 1984). По оценке среднего медицинского персонала, при применении солей лития улучшение было более выраженным. У пациентов, принимавших галоперидол, наблюдалась седация и дистония. Соотношение риска и пользы этой схемы неясно. Хотя антипсихотики применяют для купирования агрессии у детей с расстройствами поведения и в этом случае препараты действительно эффективны, длительный прием антипсихотиков для контроля девиантного поведения должен быть тщательно обоснован. Для каждого пациента терапевтический эффект должен быть значимым и клинически важным.

Другое показание к применению антипсихотиков у детей, которое становится все более распространенным, – анорексия. Эффективная схема фармакотерапии нервной анорексии не разработана. Тем не менее в предварительных исследованиях сообщается, что атипичные антипсихотики могут уменьшить ажитацию, обсессивное поведение и нарушения мышления, связанные с нервной анорексией (Dennis K. et al., 2006; Mondraty N. et al., 2005). Наиболее изучены оланзапин и кветиапин, и, как и ожидалось, они вызывают стойкое повышение массы тела. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования проблемы применения антипсихотиков при анорексии у детей.

Побочные эффекты и риск, связанный с терапией антипсихотиками, в том числе поздняя дискинезия на фоне типичных антипсихотиков, сходны у детей и взрослых. Тем не менее возможное нарушение когнитивных функций на фоне этих препаратов более выражено у детей. Заторможенный ребенок, который не учится и ничем не занят, возможно, доставляет меньше проблем, однако он может развиваться лучше, если препарат отменить или снизить дозу. Помимо этого, у подростков мужского пола риск дистонических реакций даже выше, чем у взрослых мужчин (Rosenberg D.R. et al., 1994).

При назначении нейролептиков детям и подросткам обязательно письменное информированное согласие родителя или родителей. Даже если ребенок или подросток слишком мал, чтобы давать информированное согласие,

соотношение риска и пользы препарата должно быть объяснено пациенту, и по возможности следует получить его согласие на лечение (см. гл. 1 «Общие принципы психофармакотерапии»).

Антидепрессанты

Решение комиссии FDA в 2004 г. внести в инструкции предупреждение о повышенном суицидальном риске в связи с применением антидепрессантов у детей повлияло на назначение этих препаратов детям и подросткам. В метаобзоре FDA, проведенном на основании 25 исследований, включающих 4600 детей, показан повышенный риск суицидальных мыслей или действий (3% в группе, получающей антидепрессанты, по сравнению с 1,5% в группе плацебо), однако в обзоре не оценивался суицидальный риск при отсутствии лечения. Кроме того, повышенная суицидальная активность не привела к случаям смерти. Предостережение стало причиной ограниченного назначения этих препаратов, особенно педиатрами (Nemeroff С.В. et al., 2007). В Нидерландах, где действуют те же предостережения, также было отмечено повышение суицидальной активности (Gibbons R.D. et al., 2007). Через 1–2 года снижение частоты назначения этих препаратов прекратилось. Наши наблюдения показывают, что хотя у некоторых детей на фоне приема антидепрессантов суицидальные мысли усугубляются, польза от этих препаратов перевешивает риск. Мы полагаем, что депрессия у детей чаще бывает ассоциирована с БАР, и у пациентов, у которых терапия вызывает акатизию, риск суицидального поведения, по-видимому, выше. Однако исследования не подтвердили это предположение. Тем не менее несколько повышенный риск, связанный с антидепрессантами, следует сопоставлять с явно повышенным риском завершенного суицида у детей с депрессией при неадекватном лечении или без терапии.

У детей и подростков препаратами первого выбора считаются СИОЗС. Флуоксетин остается единственным антидепрессантом, одобренным FDA для лечения депрессии у детей, сертралин и флувоксамин одобрены для лечения ОКР у детей. По существующим данным трудно утверждать, что ТЦА или другие антидепрессанты в общем эффективнее плацебо при детской депрессии, однако получен ряд доказательств большей эффективности флуоксетина по сравнению с плацебо у детей. Кроме того, в плане безопасности и побочных эффектов СИОЗС превосходят ТЦА. G.J.Emslie и соавт. (1997) случайным образом разделили 76 детей (от 7 до 17 лет) на группы, получающие флуоксетин в дозе 20 мг/сут. или плацебо. Через 8 нед. ответ наблюдался у 56% пациентов в группе флуоксетина и только у 33% пациентов в группе плацебо. Тем не менее ремиссия развивалась редко в обеих группах. В более позднем исследовании G.J.Emslie и соавт. (2002) также обнаружено при исследовании 219 детей, что флуоксетин хорошо переносится и эффективен для лечения депрессии у детей. Помимо этого, поддерживающая терапия флуоксетином оказалась эффективной для профилактики рецидива у детей (Emslie G.J. et al., 2004).

Сироп флуоксетина для приема внутрь достаточно эффективен у детей. По опыту, детям лучше назначать низкие начальные дозы флуоксетина. Обычно мы начинаем с 5 мг/сут. и повышаем дозу каждые 1–2 недели до максимальной дозы 60 мг/сут.

Результаты исследований эффективности других СИОЗС при депрессии у детей менее убедительны. В двух опубликованных исследованиях сертралина при лечении депрессии у детей показано умеренное, но статистически значимое улучшение на фоне приема сертралина через 10 нед. лечения (Wagner K.D. et al., 2003). В одном исследовании показана несколько более высокая частота ремиссии у детей с депрессией на фоне пароксетина, но с минимальными различиями в баллах тяжести депрессии по завершении 8 нед. терапии (Keller M.B. et al., 2001). В другом исследовании пароксетин (20–40 мг/сут.) и имипрамин (200–300 мг/сут.) не отличались от плацебо при депрессии у подростков (Keller M.B. et al., 2001). Помимо этого, в двух неопубликованных исследованиях пароксетина не подтверждена его эффективность у подростков. В работе K.D. Wagner с соавт. обнаружено, что циталопрам в средних дозах приблизительно 23 мг/сут. значительно более эффективен, чем плацебо, при депрессии у детей и подростков (Wagner K.D. et al., 2001). Тем не менее частота ответа на препарат (36%) и плацебо (24%) была относительно низкой. Переносился препарат хорошо.

По совокупности опубликованных и неопубликованных исследований, эффективность СИОЗС у детей наиболее убедительно подтверждена для флуоксетина. Другие СИОЗС, в том числе пароксетин, циталопрам, эсциталопрам и сертралин, по-видимому, тоже могут применяться, однако их эффективность менее выражена и не подтверждена в контролируемых исследованиях. Некоторые исследователи приходят к выводу о том, что, если учесть неопубликованные исследования и риск, связанный с СИОЗС, и сравнить с пользой, преимущество не настолько значимо (Whittington C.J. et al., 2004). В отличие от этих данных, метаанализ результатов применения СИОЗС не выявил существенных преимуществ этого класса препаратов по сравнению с плацебо у больных с большим депрессивным расстройством, ОКР и тревожными расстройствами (Bridge J.A. et al., 2007). Более того, как было отмечено ранее, предостережения FDA о возможном повышении риска суицидального поведения на фоне приема СИОЗС привели к сдержанному отношению к этим препаратам (Nemeroff C.B. et al., 2007) и, к сожалению, к резкому повышению частоты случаев суицида среди подростков (Gibbons R.D. et al., 2007). По нашему мнению, делать окончательный вывод о пользе СИОЗС у детей преждевременно, так как выполнено мало исследований терапии СИОЗС при депрессии у детей. Тем не менее очевидно, что врачи должны иметь доступ к ранее не опубликованным исследованиям. Но имеются дети и подростки, у которых антидепрессанты вызывают улучшение, и этих пациентов нужно лечить этими препаратами, внимательно наблюдая за их состоянием.

Доказать в контролируемых исследованиях эффективность ТЦА и других антидепрессантов при депрессии у детей еще труднее. Например, в метаанализе 12 рандомизированных исследований ТЦА при депрессии у детей

Таблица 12–3. Стандартные дозы антидепрессантов у детей

Препарат	Диапазон доз, мг/кг/сут.	Концентрация в плазме, нг/мл
Имипрамин	1–5	150–250
Дезипрамин	1–5	150–250
Нортриптилин	0,5–2	75–150
Фенелзин	0,25–1	Неприменимо
Флуоксетин	5–30	Неприменимо
Бупропион	1–7	Неприменимо
Циталопрам	10–20	Неприменимо

не показано значимого различия терапии по сравнению с плацебо (Hazell P. et al., 1995). Тем не менее некоторые дети, состояние которых явно соответствовало критериям большого депрессивного расстройства, действительно отвечали на ТЦА. В руководстве FDA рекомендуется наивысшая доза имипрамина 2,5 мг/кг, тем не менее в некоторых исследованиях сообщают о дозах до 5,0 мг/кг, что часто бывает необходимым для получения клинического ответа (табл. 12–3).

При использовании ТЦА у детей целесообразно следить за функцией сердца: перед лечением необходимо выполнить ЭКГ, затем повторить ЭКГ, когда доза превысит 3 мг/кг, и далее проводить контроль каждые 2 недели, если дозу продолжают повышать. Дозы выше 5 мг/кг не следует назначать без консультации с другим специалистом. При значительном замедлении сердечной проводимости (интервал P–R более 0,2 мс, комплекс QRS более 0,12 мс) может потребоваться снижение дозы. Синдром удлинения Q–T, предположительно, может служить причиной внезапной смерти. Однако в последних обзорах по этой теме (Biederman J. et al., 1995) не показано значимой корреляции между применением дезипрамина и внезапной смертью у детей 5–14 лет.

ТЦА эффективны при энурезе в дозах 0,3–1,0 мг/кг имипрамина или эквивалентного препарата, однако обычно предпочтительна поведенческая терапия, поскольку она также эффективна и связана с меньшей частотой рецидивов. При СДВГ эффект развивается при том же диапазоне доз. Интересно отметить, что ТЦА уменьшает энурез в течение нескольких дней, тогда как при СДВГ или депрессии для эффективности необходима терапия в течение 1–4 нед. ИМАО также считаются эффективными при лечении как энуреза, так и СДВГ, однако их применение не было подробно исследовано. Кломипрамин эффективен для лечения детей и подростков с ОКР (подробнее см. гл. 6 «Противотревожные препараты»).

Побочные эффекты антидепрессантов у детей напоминают таковые у взрослых. Мониторинг концентрации препарата в крови имеет важное значение для ТЦА и применяется так же, как у взрослых; для других антидепрессантов мониторинг может использоваться для определения комплаенса. Из ТЦА наиболее изучен имипрамин, и в клинических исследованиях

часто находят положительную корреляцию между концентрацией препарата в крови и улучшением состояния. Наш многолетний опыт говорит о том, что депрессивные симптомы у подростков редко заключаются в изменении аппетита и раннем пробуждении. Чаще наблюдается излишне глубокий и длительный сон и дисфория при пробуждении. Могут наблюдаться соматические симптомы, слабость, раздражительность, гнев и заторможенность в первые часы дня без ощущения подавленности или грусти. Сексуальное влечение снижается. У подростков часто выявляется семейный анамнез аффективных расстройств. При таком характере заболевания ТЦА часто оказываются эффективными, однако формализованных контролируемых исследований проблемы не проводилось. У подростков может наблюдаться паническое расстройство с агорафобией, и в этом случае также можно применять антидепрессанты.

Опубликовано немного данных об использовании агонистов серотониновых рецепторов типа 2 ($5\text{-}HT_2$), селективных ИОЗСН и бупропиона при депрессии у детей. В одном небольшом контролируемом испытании венлафаксина при депрессии у детей не доказана эффективность препарата (Mandoki M.W. et al., 1997). Помимо этого, в двух неопубликованных испытаниях также не обнаружена эффективность венлафаксина при депрессии у детей. Тем не менее пробный курс бупропиона может быть показан, если пациент не отвечает на курсы СИОЗС или ТЦА. Бупропион применяется при СДВГ в дозах 3–7 мг/кг/сут. дробно. Помимо этого, J.D.Killen и соавт. (2004) сообщили об испытании бупропиона SR в сочетании с никотиновыми пластырями при отказе от курения у подростков. Препарат хорошо переносился. Наряду с этим, в открытых исследованиях показано, что бупропион может быть полезен при сочетании депрессии и СДВГ у подростков (Daviss W.B. et al., 2001; Solhkhah R. et al., 2005). У некоторых детей может наблюдаться анорексия и повышаться риск развития судорожных расстройств, и в этих случаях необходимо особенно медленно повышать дозу. В нескольких небольших исследованиях ИМАО при депрессии и фобиях у детей в целом дали положительные результаты, однако данные не позволяют сделать окончательный вывод.

Нормотимики

У подростков при типичной клинической картине БАР может быть эффективна терапия солями лития и АВП. У детей до подросткового возраста редко проявляется мания, однако у них могут быть циклические изменения настроения и нарушения поведения с периодами импульсивности, гиперактивности, антисоциальным поведением, вспышками гнева, эмоциональной лабильностью и непсихотической эйфорией, сопровождающиеся вегетативными симптомами. Однако контролируемых исследований с адекватным объемом выборок, доказывающих эффективность солей лития у детей с БАР не проводилось (Kafantaris V., 1995; Lopez-Larson M., Frazier J.A., 2006). Одно из наиболее надежных исследований, подтверждающих эффектив-

Таблица 12–4. Стандартные дозы нормотимиков у детей

Препарат	Диапазон доз	Концентрация в плазме
Соли лития	300–2400 мг/сут.	0,5–1,2 мэкв/л
Вальпроат	15–60 мг/кг/сут.	50–100 мкг/мл
Карбамазепин	10–50 мг/кг/сут.	8–12 мкг/мл
Окскарбазепин	5–30 мг/кг/сут. (150–1200 мг/сут.)	Неприменимо
Ламотриджин	0,15–5,0 мг/кг/сут. (25–200 мг/сут.)	Неприменимо

ность солей лития, посвящено лечению солями лития подростков с БАР и злоупотреблением психотропными веществами (Geller B. et al., 1998). В рандомизированном сравнении солей лития и дивальпроекса в качестве поддерживающей терапии при БАР у детей (средний возраст ~10,8 года) обнаружено, что вальпроат приблизительно так же эффективен, как соли лития (Findling R.L. et al., 2005). В менее крупном открытом исследовании показано, что соли лития эффективны и часто хорошо переносятся детьми при депрессии в рамках БАР (Patel N.C. et al., 2006) и после стабилизации состояния при БАР в сочетании с вальпроатом (Findling R.L. et al., 2006). Кроме того, в нескольких исследованиях доказано, что применение солей лития у детей с расстройствами поведения, умственной отсталостью и гиперактивностью уменьшало возбудимость и агрессивность (Campbell M. et al., 1984; Lopez-Larson M., Frazier J.A., 2006; Vetró A. et al., 1985).

Отдаленные последствия длительной терапии солями лития, начатой в детском или подростковом возрасте, неизвестны. У детей высокий почечный клиренс по сравнению со взрослыми, и они могут переносить более высокие дозы солей лития. Детям старше 12 лет часто соли лития дозируют так же, как взрослым (табл. 12–4). Тем не менее детям более младшего возраста с массой тела до 25 кг лучше назначать вначале 150–300 мг/сут. Затем можно повышать дозу на 150–300 мг каждые 3–7 дней в 3 приема, отслеживая переносимость. Нередко детям требуется более 2100 мг/сут. дробно для поддержания адекватной концентрации в крови. Необходимо тщательно следить за концентрацией препарата в плазме и контролировать ее каждые 3–5 дней после каждого повышения дозы. Побочные эффекты солей лития у детей не отличаются от таковых у взрослых.

Карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин и вальпроат также занимают заслуженное место в терапии психических расстройств у детей. В контролируемых исследованиях показана эффективность карбамазепина при расстройствах поведения и периодических эксплозивных нарушениях у детей и подростков. Также получены данные о том, что антиконвульсанты могут быть полезны при БАР и других состояниях у детей. Окскарбазепин, возможно, проще применять у детей, однако в единственном двойном слепом исследовании препарата при БАР не показано преимущества окскарбазепина в этой группе пациентов (Wagner K.D. et al., 2006), и это подтвердили также результаты, приведенные в Кохрановском обзоре (Vasudev A. et al., 2011). В ряде

исследований рассматривается предположение, что при лечении подростков с БАР предпочтителен вальпроат, а не соли лития. Обнаружено, что вальпроат устраняет агрессивное поведение у подростков с аффективными расстройствами и без них (Saxena K. et al., 2006; Steiner H. et al., 2003). Контролируемых исследований ламотриджина у детей с БАР не проводилось, однако в открытых исследованиях выявлена эффективность препарата при депрессии в рамках БАР (Chang K. et al., 2006). Побочные эффекты антиконвульсантов у детей аналогичны таковым у взрослых. Тем не менее у детей младше 2 лет наиболее высок риск гепатотоксических эффектов на фоне вальпроата. Как и в случае с солями лития, детям часто требуется более высокая доза карбамазепина или вальпроата в пересчете на массу тела, чем взрослым, из-за более эффективного печеночного и почечного метаболизма. У детей выше риск появления сыпи на фоне ламотриджина, чем у взрослых, в связи с чем целесообразно медленнее повышать дозу до терапевтической. Диапазон доз карбамазепина у детей составляет 10–50 мг/кг/сут. дробно; диапазон доз вальпроата – 15–60 мг/кг/сут. Одним из препятствий для применения вальпроата у девочек является риск синдрома поликистозных яичников при их взрослении.

Противотревожные препараты

Бензодиазепины иногда ненадолго назначают детям при кошмарных сновидениях и лунатизме. И конечно, бензодиазепины и небензодиазепиновые снотворные, в частности золпидем, могут сами вызывать лунатизм и амнезию как у детей, так и у взрослых. При тревожности днем эти препараты могут повысить активность и вызвать или усилить расстройства поведения, особенно при СДВГ. Тяжелые школьные фобии лучше лечить антидепрессантами, однако иногда однократный прием бензодиазепина может уменьшить тревогу ожидания и помочь ребенку первый раз вернуться в пугающее окружение. Алпразолам успешно применяют при паническом расстройстве, генерализованном тревожном расстройстве и избегающем расстройстве личности у детей. Буспирон также эффективен при тревожных расстройствах у детей (Siméon J.G., 1993). Считается, что седативные антигистаминные препараты обладают некоторыми противотревожными или снотворными свойствами у детей при коротких курсах. Длительное применение может вызвать антихолинергические побочные эффекты и когнитивные расстройства. По данным крупного многоцентрового исследования, проведенного на детях и подростках, пароксетин оказался эффективным при лечении социального тревожного расстройства (Wagner K.D. et al., 2004). Необходимо помнить, что новейшие препараты редко изучаются на детях или подростках до выпуска на рынок, в этих группах пациентов даже традиционные препараты часто изучены лишь частично. Новейшие антиконвульсанты, например прегабалин, вообще не изучены при тревоге у детей, хотя эти препараты могут оказаться полезной альтернативой бензодиазепинам.

Подводя итоги проведенного анализа, следует отметить, что проблема лекарственной терапии в лечении детей и подростков требует дальнейших

исследований. Очевидно, что у детей психотропные препараты следует применять только при явном дистрессе или дисфункциональных состояниях, при которых психосоциальное лечение или неэффективно, или приносит лишь временное облегчение. При лекарственной терапии необходимо тщательное наблюдение и тесное сотрудничество между врачом, родителями и, часто, школьным персоналом или другими опекающими лицами. Длительная поддерживающая терапия также может быть целесообразна, однако необходимы несомненные клинические доказательства пользы такой стратегии, и зачастую следует проводить пробные отмены препарата, чтобы убедиться в текущей эффективности препарата и его необходимости.

Гериатрическая психофармакология

При лечении пожилого больного с психическим расстройством психиатр, назначающий психотропные препараты, может столкнуться с целым рядом трудностей. У пожилых людей может быть снижена способность метаболизировать некоторые препараты (хотя этот эффект наблюдается достаточно редко). У таких пациентов может быть низкое содержание белков в плазме, что может привести к относительно высокой концентрации свободного (не связанного с белками) препарата при любой концентрации в крови. Считается, что свободный препарат более активен и с большей вероятностью проникает через гематоэнцефалический барьер. Пожилые больные могут быть более чувствительны к периферическим побочным эффектам (например, гипотензии, запорам), чем пациенты молодого возраста, при той же дозе или концентрации в крови. Также они могут быть более склонны к побочным эффектам, связанным с ЦНС (например, делирию, тремору, поздней дискинезии). Ни одно из этих предположений не подтверждено документально, за исключением делирия и поздней дискинезии, в основном потому, что не проводилось адекватных исследований.

Пожилые больные, по-видимому, имеют сниженный резерв пластичности мозга и сердечно-сосудистой функции, что делает их более уязвимыми к побочным эффектам препаратов. Ухудшение функции печени и почек также вносит вклад в побочные эффекты у пожилых больных. Помимо этого, опасные последствия побочных эффектов (например, падения из-за ортостатической гипотензии, падения при спутанности сознания или атаксия или пролежни из-за длительной избыточной седации) с большей вероятностью возникают в пожилом возрасте. Ситуацию усугубляет более высокая частота сопутствующих соматических заболеваний и применение других препаратов по поводу этих заболеваний. Помимо этого, нет достаточно четких критериев, позволяющих априори определить, какие из пожилых больных нуждаются в более низких дозах и осторожных режимах дозирования психотропных препаратов, а каким пациентам требуются (и будут хорошо переноситься) достаточно высокие дозы для адекватного ответа.

Более того, возрастные рамки гериатрии со временем меняются. В соответствии с современными представлениями, пожилой возраст начинается

с 60 лет, что представляется более адекватным, чем критерий двадцатилетней давности (65 лет). Возможно, в этом возрасте не наблюдается сколько-нибудь значительного снижения метаболизма или переносимости препаратов. При типичных психиатрических состояниях, например депрессии, мании, хронической шизофрении и генерализованном тревожном расстройстве, единственный безопасный и обоснованный подход – начинать с очень низких доз и осторожно повышать дозу после исключения других органических причин заболевания. Например, 25 мг имипрамина или тримипрамина на ночь – адекватная начальная доза для соматически здоровых пациентов старше 65 лет, тогда как для пациентов старше 70 лет или старше 60 лет с сопутствующими соматическими расстройствами или признаками деменции начальная доза должна составлять 10 мг. У таких пациентов дозу следует повышать 1 раз в 3–7 дней, а не каждый день, чтобы врач мог оценить побочные эффекты до повышения дозы.

Антидепрессанты

Большинство антидепрессантов, а также ЭСТ с успехом применяются у пожилых больных с большой депрессией. За последние 20 лет СИОЗС, особенно сертралин, циталопрам и эсциталопрам стали популярными препаратами первого выбора в терапии депрессии у пожилых. Также, согласно контролируемым испытаниям миртазапина, седативный эффект и повышение массы тела, часто сопровождающие лечение, могут быть желательны для многих пожилых больных. Более того, миртазапин может лучше переноситься пожилыми больными, чем некоторые СИОЗС, например пароксетин. Профиль побочных эффектов СИОЗС более благоприятен, чем для ТЦА, у большинства гериатрических пациентов. Все ТЦА, в том числе вторичные амины, вызывают некоторые антихолинергические побочные эффекты и ортостатическую гипотензию. Тем не менее при более тяжелых депрессивных эпизодах у гериатрических пациентов многие врачи предпочитают СИОЗС венлафаксин или нортриптилин. Согласно некоторым противоречивым данным, нортриптилин может превосходить флуоксетин у пожилых больных с меланхолической депрессией (см. гл. 3 «Антидепрессанты»). По нашему опыту, подтвержденному обсуждением с другими геронтопсихиатрами и семейными врачами, флуоксетин и другие СИОЗС иногда менее эффективны, чем ТЦА, у пожилых больных с депрессией в стационаре.

Заслуживают комментария 5 гериатрических исследований депрессии. В одном венлафаксин, флуоксетин и плацебо были одинаково эффективны при депрессии у пациентов старше 65 лет. Высокая частота ответа на плацебо ограничивает надежность выводов, которые можно сделать из этого исследования. Оба активных препарата хорошо переносились. Они в минимальной степени влияли на данные ЭКГ и на артериальное давление (Schatzberg A.F., Roose S., 2006). Напротив, в исследовании, включающем ослабленных пациентов в интернатах, сообщают о высокой частоте ответа и, возможно, меньшей безопасности венлафаксина, чем сертралина (Oslin D.W. et al., 2003). В другом

исследовании циталопрам был не более эффективен, чем плацебо, у пациентов старческого возраста (Roose S.P. et al., 2004). И снова наблюдалась высокая частота ответа на плацебо. Еще в одной работе дулоксетин был значительно более эффективен, чем плацебо, у гериатрических пациентов с депрессией (Raskin D.E. et al., 2004). В качестве показателя первичного исхода использовали общую когнитивную оценку. В последнем исследовании выявлено значимо большая эффективность миртазапина по сравнению с пароксетином в первые 6 недель 8-недельного исследования. В группе, получавшей миртазапин, обнаружена значимо меньшая частота досрочного прекращения терапии из-за побочных эффектов, чем в группе пациентов, принимавших пароксетин. Средняя доза в этом исследовании составила приблизительно 30 мг/сут. для обоих препаратов (Schatzberg A.F. et al., 2002). Недавно опубликованные данные о том, что сертралин повышает риск падений (Flint A.J. et al., 2014), требуют подтверждения в длительных исследованиях.

Тразодон – достаточно эффективный антидепрессант для пожилых больных, а также отличное снотворное. Он обычно не вызывает ортостатической гипотензии, за исключением первых 2 часов после приема препарата. Тем не менее некоторые пациенты старше 70 лет днем страдают от гипотензии на фоне тразодона.

Нефазодон в целом хорошо переносится у пожилых, однако он был связан с ортостатической гипотензией и дисфорической активацией у некоторых пожилых больных. Риск гепатотоксичности ограничивает применение нефазодона у пожилых, и в настоящее время препарат используется редко. Тразодон и нефазодон часто требуется назначать в низких дозах у пожилых, особенно в начале лечения.

Бупропион, по-видимому, хорошо переносится при лечении депрессии у пожилых, когда некоторые пациенты ощущают его действие как излишне активирующее. Дозы в диапазоне 200–300 мг/сут. оказываются достаточными во многих случаях депрессии у пожилых.

ЭСТ остается основным методом лечения депрессий у пожилых больных, если неэффективна лекарственная терапия. ЭСТ часто очень эффективна. Тем не менее некоторые пациенты с рекуррентными депрессиями перестают отвечать на ЭСТ после 3–10-го курса лечения так же, как у некоторых пациентов «истощается» эффект антидепрессантов.

Несмотря на то что иногда психостимуляторы достаточно эффективны при недавно начавшихся депрессиях у пожилых с соматическими заболеваниями, они часто вызывают возбуждение при резистентных депрессиях у пожилых. Мы наблюдали некоторый эффект при добавлении 100–200 мг модафинила (Провигил) утром к стандартным антидепрессантам в гериатрии. G.S.Alexopoulos и соавт. (2005) предположили, что некоторые депрессии позднего возраста характеризуются нарушением исполнительных функций и что изменения белого вещества могут лучше отвечать на дофаминовые агонисты и, возможно, модафинил.

Другое положение о лечении пожилых больных состоит в том, что антихолинергические препараты повышают вероятность делирия. Исходя из этого,

дезипрамин должен быть безопаснее амитриптилина, а флуфеназин – безопаснее тиоридазина. Согласно нашему обзору литературы о ТЦА у пожилых больных, однако, делирий чаще развивается у пациентов, получающих сочетание ТЦА и нейролептиков, и этот побочный эффект может быть транзиторным и относительно легко устраним. С другой стороны, по этой теме не проводилось адекватных контролируемых испытаний.

Снотворные и анксиолитики

Если необходимо применять бензодиазепины в качестве снотворных или при дневной тревоге, необходимо вначале применять наименьшие дозы, чтобы определить, достаточна ли эта доза и хорошо ли она переносится. Когнитивные побочные эффекты, падения и нарушение способности вождения транспортного средства при лечении бензодиазепинами у пожилых пациентов наблюдаются чаще, чем у молодых (Madhusoodanan S., Bogunovic O.J., 2004). Все перечисленные явления представляют серьезную проблему для лиц пожилого возраста. В целом 3-гидроксибензодиазепины, например темазепам и лоразепам, предпочтительны в гериатрии, поскольку они не имеют активных метаболитов и метаболизируются проще. Доказано, что метаболизм бензодиазепинов у пожилых замедлен, и можно предположить, что более высокие кумулятивные концентрации в крови связаны с поведенческой токсичностью.

Иногда пожилые (и юные) пациенты жалуются на избыточную седацию утром после приема снотворных с медленным метаболизмом, например флуразепама. Однако на степень, в которой замедленный метаболизм вызывает значимые клинические расстройства, значительно влияют индивидуальные различия. Тем не менее длительно действующие бензодиазепины, например флуразепам, из-за длительного периода полужизни и тенденции вызывать остаточную дневную заторможенность не оптимальны для лечения любой бессонницы. Темазепам, возможно, наилучший выбор бензодиазепинового снотворного из-за короткого периода полужизни и отсутствия активных метаболитов.

В настоящее время золпидем входит в число наиболее широко применяемых снотворных у пожилых. Несмотря на высокую эффективность, он может хуже переноситься, чем залеплон, который значительно более коротко действует и, возможно, так же эффективен, как золпидем. Залеплон хорошо изучен у пожилых и имеет преимущество в том, что его можно принимать в середине ночи, когда некоторые пациенты особенно подавлены тем, что не могут заснуть. Доза 0,5 мг на ночь или при пробуждении часто достаточна. Сходным образом, эзопиклон можно применять в дозе 1–2 мг за ночь. По-видимому, способность провоцировать злоупотребление низка, как и вероятность значимых взаимодействий или появления апноэ во сне. Недавно FDA снизило рекомендуемую начальную дозу препарата.

Тразодон остается ценным снотворным у пожилых. При высоких дозах повышается риск ортостатической гипотензии. Таким образом, для предот-

вращения ортостатических нарушений мы рекомендуем контролировать артериальное давление в начале лечения и по мере титрования дозы. Наиболее часто применяются дозы 50–100 мг за 1–2 ч до сна. Миртазапин – еще один отличный препарат против бессонницы. В дозе 7,5–15 мг на ночь он действует не хуже, чем тразодон, без риска ортостатической гипотензии.

Рамелтеон должен быть препаратом первого выбора при назначении снотворного пожилым больным. В отличие от стандартных снотворных, рамелтеон не вызывает спутанности или амнезии, а также ортостатической гипотензии, как тразодон. Однако, возможно, его эффективность при купировании инсомнических расстройств несколько ниже, чем у сопоставляемых препаратов.

Нормотимики

Экскреция лития у пожилых больных обычно замедлена в связи с возрастными изменениями функции почек. По этой причине препараты лития у пожилых следует назначать в низких дозах (300 мг/сут. у пациентов с 60 до 70 лет и 150 мг/сут. у пациентов старше 70 лет). Необходимо тщательно следить за концентрацией лития в крови и отслеживать клинические признаки токсических явлений, связанных с приемом лития. По нашему впечатлению, у пожилых больных переход терапевтической дозы в токсическую происходит быстрее и внезапнее, чем у молодых. Помимо этого, пожилые больные часто принимают препараты, которые могут повысить риск токсичности лития, в том числе нестероидные противовоспалительные препараты, тиазидные диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. С другой стороны, соли лития могут быть так же эффективны у некоторых пожилых больных с БАР, как у молодых, однако некоторые пожилые больные, расстройство у которых началось поздно, могут иметь в основе расстройства органическую причину, которая не устраняется солями лития.

Вальпроат обычно переносится пожилыми больными лучше, чем соли лития. Часто для достижения достаточной концентрации в плазме требуются более низкие дозы вальпроата. У некоторых гериатрических пациентов мы наблюдали достаточную стабилизацию состояния при дозах 250 мг/сут. Тем не менее значительно чаще адекватная концентрация в плазме не достигается при дозе ниже 750 мг/сут.

Габапентин хорошо переносится пожилыми больными, однако неэффективен при БАР. Возможно, он, как прегабалин, более эффективен у пожилых больных при ажитации и тревожных состояниях.

Другие противосудорожные препараты, например окскарбазепин и ламотриджин, недостаточно изучены в лечении пожилых больных с БАР, однако, по многим данным, они хорошо переносятся. Карбамазепин, вследствие частого лекарственного взаимодействия с другими препаратами, чаще всего не подходит для пожилых больных.

Антипсихотики

Принято считать, что пожилым больным с хронической шизофренией требуются более низкие дозы антипсихотиков, чем больным молодого возраста. Это не доказано, однако получены данные о том, что у пожилых, концентрация антипсихотика в крови в 1,5–2 раза выше, чем у молодых, при одинаковых дозах. Для пациентов с шизофренией старше 60 лет, получающих поддерживающую терапию антипсихотиками, показано пробное осторожное снижение дозы. Если пациент прекращает терапию и у него развивается острый психоз, следует в первые недели назначать низкие дозы препаратов (например, 0,5–2,0 мг/сут. галоперидола или рисперидона или 1,25–5 мг оланзапина), чтобы узнать, можно ли получить клинический ответ без высоких доз. Тем не менее если состояние пациента не улучшается и если в анамнезе есть данные, что пациенту требовались и хорошо переносились высокие дозы нейролептиков, дозу можно постепенно повышать, отслеживая побочные эффекты. В лечении многих пожилых больных часто адекватно использовать кветиапин, поскольку даже в высоких дозах он редко вызывает развитие ЭПС.

Противопаркинсонические препараты могут вызвать делирий, однако оставлять пациента в состоянии дистонии или псевдопаркинсонизма также нежелательно; врачи вынуждены действовать интуитивно, пытаясь получить максимальный эффект и свести к минимуму побочные явления. Это в той же мере относится к применению антипсихотиков у пациентов юношеского возраста, однако у пожилых проблема нахождения верного баланса риска и пользы стоит особенно остро. Арипипразол, оланзапин, рисперидон и кветиапин составляют удачную альтернативу типичным антипсихотикам, поскольку часто лучше переносятся пациентами пожилого возраста и оказывают терапевтический эффект при более низких дозах. Однако и при использовании атипичных антипсихотиков есть свои проблемы: ортостатическая гипотензия, которая может возникать на фоне этих препаратов, иногда приводит к падениям с тяжелыми последствиями. Кроме того, антихолинергические свойства клозапина часто плохо переносятся пожилыми. Оланзапин также обладает некоторыми антихолинергическими свойствами.

Поздняя дискинезия статистически чаще наблюдается у пожилых больных (особенно у женщин), которые принимают поддерживающую терапию антипсихотиками, однако у пациентов с хронической шизофренией дискинезия обычно наблюдается в течение многих лет и не является противопоказанием к применению антипсихотиков. Тем не менее пациенты пожилого возраста, по-видимому, более подвержены развитию ЭПС, особенно псевдопаркинсонизма, чем пациенты молодого возраста. В редких случаях, когда у пожилых больных с хронической патологией дискинезия развивается впервые, обычно показана отмена антипсихотиков. Сочетание псевдопаркинсонизма и дискинезии у одного пациента чаще наблюдается у пожилых, чем у больных молодого возраста.

Применение АВП у пожилых больных деменцией сопровождается повышением риска смерти. Фактически FDA предупреждает о повышенном риске смерти при лечении любым АВП пожилых больных деменцией. Ни один АВП не получил одобрения для лечения депрессии. В целом риск смерти у пожилых больных деменцией, принимающих АВП, в 1,6–1,7 раза выше, чем у принимающих плацебо. Риск НМК в контролируемых испытаниях оланзапина при деменции составил 1,3% по сравнению с 0,4% в группе плацебо. Сходным образом, риск НМК в контролируемых испытаниях рисперидона составил 4% по сравнению с 2% в группе плацебо. Тем не менее в более крупном наблюдательном исследовании 11400 пациентов, получавших антипсихотики, в Базе данных здравоохранения Онтарио не обнаружено повышения риска НМК на фоне оланзапина или рисперидона у пациентов старше 66 лет (Herrmann N. et al., 2004). В то же время риск смерти также может повышаться у пожилых больных на фоне приема типичных антипсихотиков (Trifirò G. et al., 2007). В исследовании, проведенном Управлением по делам ветеранов, повышения риска смерти при лечении АВП не отмечено (Barnett M.J. et al., 2007). В предыдущем издании нашего руководства мы отметили, что, учитывая потенциальную токсичность и относительно малый эффект антипсихотиков, обнаруженный в некоторых тщательно проведенных исследованиях (Schneider L.S. et al., 2006), возможно, следует избегать рутинного применения антипсихотиков при деменции. При поведенческих расстройствах у пациентов с деменцией прежде всего следует применять нефармакологические вмешательства. Если они оказываются неэффективными, можно провести пробный курс антипсихотика, однако пользу этого курса необходимо регулярно повторно оценивать. В последнее время мы применяем АВП у пожилых больных деменцией, если все другие методы лечения оказываются безрезультатными.

Препараты против деменции

Большинство пациентов с мягкой, умеренной или тяжелой деменцией страдают болезнью Альцгеймера, у некоторых наблюдается мультиинфарктная деменция, у некоторых эти заболевания сочетаются и лишь у немногих отсутствуют. Наилучший подход в терапии деменции – диагностировать излечимую, устранимую причину, например дефицит витаминов, гипотиреоз или хроническую сердечную недостаточность, и вылечить соматическое расстройство, лежащее в его основе. Другой возможный диагноз – псевдодеменция в результате большой депрессии. Некоторые авторы полагают, что депрессия может провоцировать у пожилых больных развитие деменции, и депрессия, безусловно, может усиливать существующую мягкую когнитивную дисфункцию. Другими словами, депрессия может делать некоторые виды деменции более явными. Таким образом, «псевдодеменция» у пожилых часто оказывается ранней стадией прогрессирующей деменции. Доказано, что необходимо осторожно и тщательно лечить депрессию при сочетании ее с когнитивными расстройствами. В последние годы в фокусе внимания находится проблема лечения сосудистой депрессии, связанной с выраженными когнитивными расстройствами. Еще предстоит разработать оптимальное лечение, однако исследователи в этой области полагают, что могут быть эффективны блокаторы кальциевых каналов и ИМАО, а возможно, и их сочетание. На момент написания книги однозначные данные по этому вопросу не получены.

Антидепрессанты, по-видимому, можно применять для лечения пациентов с инсультами или органической лабильностью настроения, даже если депрессивные симптомы представлены лишь частично. Результаты не менее 16 контролируемых испытаний подтверждают, что антидепрессанты эффективны при лечении постинсультной депрессии и что эффект не ограничивается настроением (Chen Y. et al., 2006). При лечении постинсультной депрессии СИОЗС и другими препаратами достигается улучшение в повседневной деятельности, уменьшение эмоциональной лабильности и повышение общего чувства благополучия. Значительное улучшение состояния более выражено, чем усугубление органического дефицита, однако следует начинать с низких доз и медленно их повышать. Обнаружено, что у пациентов с поведенческими расстройствами из-за инсульта при бессоннице, потере массы тела, ажитации и неспособности участвовать в реабилитационных программах состояние может улучшаться на фоне ТЦА и, предположительно, других антидепрессантов. Получено несколько сообщений о положительном эффекте нортриптилина при постинсультной депрессии. Применяли именно этот препарат, поскольку нортриптилин в терапевтических дозах с меньшей вероятностью, чем другие ТЦА, вызывает ортостатические изменения артериального давления (см. ниже). Помимо этого, в контролируемых испытаниях показано, что флуоксетин превосходит мапротилин при постинсультной депрессии (Dam M. et al., 1996). В другом исследовании (Robinson R.G. et al., 2000) нортриптилин был значительно эффективнее флуоксетина или плацебо при аффективных тревожных расстройствах, но не при когнитивных нарушениях. Лечение не следует откладывать только потому, что дисфория у пациента, перенесшего инсульт, представляется психологически понятной реакцией на инвалидизацию, поскольку депрессия связана с повышенным риском смертности после инсульта.

До изобретения такрина деменция сама по себе не была показанием к лекарственной терапии. Единственный препарат, который до этого выпускался в США для лечения старческого слабоумия, эрголоид мезилат (Гидергин), регулярно оказывался эффективнее плацебо во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, тем не менее эффекты были слабыми, различались от исследования к исследованию и обычно проявлялись через 2–3 мес., что ставит под сомнение целесообразность применения препарата. Изучались и другие препараты против деменции, в том числе пирацетам, винкамин, лецитин и физостигмин перорально, однако до настоящего времени лишь немногие оказались сколько-нибудь эффективными.

Первым препаратом, одобренным FDA для лечения болезни Альцгеймера, был тетрагидроаминоакридин (такрин). Такрин был старым препаратом

из Австралии, который применяли для выведения пациентов из лекарственной комы. Он действует как центральный ингибитор ацетилхолинэстеразы, и считается, что препарат повышает содержание ацетилхолина в головном мозге и холинергическую активность мозга. После начального исследования, показавшего очень хорошие результаты, опубликованные в журнале *New England Journal of Medicine* (Summers W. et al., 1986), National Institute of Aging инициировал контролируемое многоцентровое исследование такрина при деменции альцгеймеровского типа. В нескольких более поздних контролируемых исследованиях, проведенных группой по изучению такрина (Davis K.L. et al., 1992; Farlow M. et al., 1992; Knapp M.J. et al., 1994), подтвержден эффект такрина при болезни Альцгеймера на этапе мягкой или умеренной деменции. Оказалось, что такрин оказывает умеренный эффект в плане общего когнитивного дефицита, который наблюдается у большинства пациентов с болезнью Альцгеймера. К сожалению, такрин гепатотоксичен и сейчас применяется редко, однако его можно приобрести через крупных продавцов лекарств.

В настоящее время препарат, который наиболее часто назначают при болезни Альцгеймера, – донепезил (Арисепт). Арисепт значительно менее опасен, чем такрин, и по меньшей мере так же эффективен. В нескольких исследованиях, показано отчетливое преимущество Арисепта перед плацебо по шкале оценки при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale – ADAS) и шкале оценки психического состояния MMSE (Mini-Mental State Exam) (Burns A. et al., 1999; Greenberg S.M. et al., 2000). По результатам исследований, донепезил улучшает когнитивные функции на 5–10% и умеренно влияет на общее качество жизни у некоторых пациентов и ухаживающих за ними лиц. Помимо болезни Альцгеймера, донепезил в некоторой степени эффективен при других деменциях, в том числе деменции с тельцами Леви и сосудистой деменции.

Донепезил обычно хорошо переносится, и побочные эффекты зависят от дозы. Доза 5 мг/сут. переносится хорошо, и наиболее часто побочные эффекты возникают при дозе 10 мг – в виде тошноты, диареи, бессонницы, слабости, мышечных спазмов и анорексии. К большинству из этих побочных эффектов со временем развивается некоторая адаптация.

В единичных сообщениях указано, что донепезил может устранять депрессию и провоцировать развитие мании (Benazzi F., Rossi E., 1999). У некоторых пациентов наблюдается улучшение когнитивных функций, даже при отсутствии деменции, и, по ряду сообщений, донепезил может быть эффективен при расстройствах памяти лекарственного генеза (Jacobsen F.M., Comas-Diaz L., 1999).

В 2000 г. для лечения деменции был одобрен и другой ингибитор ацетилхолинэстеразы – ривастигмин (Экселон). Ривастигмин вызывает дозозависимое повышение ацетилхолина и, по-видимому, поступает в кровь минуя печень. Таким образом, он оказывается безвредным для печени. Ривастигмин имеет период полужизни 10 ч и более активен по влиянию на холинергическую систему в центральной, а не периферической нервной

системе, что делает его хорошо переносимым. Наиболее частый побочный эффект – желудочно-кишечные расстройства. В двух крупных исследованиях показано преимущество препарата в дозе 6–12 мг/сут. перед плацебо при деменции альцгеймеровского типа (Jann M. W., 2000), однако по эффективности он не превосходит донепезил. Некоторые пациенты переносят ривастигмин лучше, чем донепезил. Сообщают, что ривастигмин в меньшей степени и реже вызывает желудочно-кишечные расстройства, в том числе диарею, чем донепезил. В 2007 г. для лечения болезни Альцгеймера была одобрена трансдермальная форма ривастигмина. При трансдермальном применении ривастигмин минует кишечник и поэтому лучше переносится, чем при приеме внутрь.

Галантамин (Реминил) был следующим ингибитором ацетилхолинэстеразы после ривастигмина на рынке США. Механизм действия галантамина отличается от такового у других ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Этот препарат модулирует никотиновые рецепторы, что усиливает холинергическую передачу, что теоретически дает галантамину некоторые преимущества перед другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, однако в настоящее время сравнительных исследований не проведено. Получены данные только о том, что галантамин эффективнее плацебо при когнитивном дефиците при болезни Альцгеймера и что эти эффекты сохраняются не менее 12 мес. Препарат относительно хорошо переносится в дозах 24–32 мг/сут., и частота тошноты у пациентов достигает 40%, а диареи – 19%. Не наблюдается значимого влияния препарата на функцию печени или другие лабораторные показатели.

В 2003 г. мемантин (Марукса) стал первым препаратом, одобренным для лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера. Мемантин – умеренный антагонист рецепторов *N*-метил-D-аспартата (NMDA), и считается, что он устраняет токсические эффекты усиленного тока кальция в нейроны за счет блокады NMDA-рецепторов. Подобная блокада, следовательно, уменьшает нейродегенеративные эффекты, вызванные низким уровнем глутамата, и повышенный ток кальция внутрь клетки при болезни Альцгеймера. По данным исследований, мемантин улучшает когнитивные функции и повседневную деятельность значимо больше, чем плацебо, у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией (Reisberg B. et all., 2003). Важно, что, мемантин по-видимому, уменьшает время, которое опекающие лица должны проводить с пациентом с болезнью Альцгеймера. Помимо этого, у пациентов, которые уже принимают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, например донепезил, состояние улучшается при добавлении мемантина к схеме (Tariot P. N. et al., 2004).

Мемантин быстро вошел в клиническую практику не столько по причине значительной эффективности, сколько благодаря хорошей переносимости. В клинических испытаниях частота побочных эффектов не отличалась от таковой на фоне плацебо. В действительности ни один из побочных эффектов не наблюдался более чем в 5% случаев со статистически значимым отличием от плацебо. Наиболее распространенными побочными эффектами были головокружение, спутанность сознания, головные боли и галлюцинации.

Мемантин (Марукса) не является мощным ингибитором или зависимым субстратом каких-либо изоферментов цитохрома P450. Как следствие, он мало вступает в лекарственные взаимодействия. Единственное состояние, которое значимо влияет на концентрацию мемантина в плазме, – щелочная реакция мочи. При pH мочи >8, например при инфекциях мочевыводящих путей или на фоне приема ингибиторов карбоангидразы, значительно снижается клиренс препарата и могут усиливаться побочные эффекты.

Мемантин обычно назначают в дозе 5 мг/сут. при целевой дозе 20 мг/сут. Мы не наблюдали неблагоприятных явлений при повышении дозы на 5 мг в неделю до 10 мг 2 раза в день. Несмотря на то что многие пациенты переносят более быстрое титрование, неясно, имеет ли быстрое повышение дозы какие-либо преимущества.

Хорошо, когда у врача есть возможность сколько-нибудь облегчить состояние больного, однако ингибиторы ацетилхолинэстеразы в сочетании с мемантином (или без него) вызывают лишь умеренное улучшение когнитивных функций и поведения у большинства пациентов с деменцией. В настоящее время донепезил является препаратом первого выбора только потому, что он лучше всего изучен и не доказано, что новые препараты его превосходят. Мемантин используется как дополнение к терапии. Тем не менее мы пока далеки от получения препарата, который значимо влиял бы на течение болезни или качество жизни пациентов с болезнью Альцгеймера[1].

Препараты против возбуждения

У пациентов с деменцией в клинической картине часто присутствуют возбуждение, раздражительность, снохождение, бредовые идеи и галлюцинации, что усложняет уход за ними дома, в стационаре или домах престарелых. Нарушения контроля поведения представляют собой одну из наиболее частых причин помещения пожилых в психоневрологические интернаты. Многие из этих пациентов стандартно получали низкие дозы типичных антипсихотиков, например галоперидола, часто с сомнительным эффектом. В обзоре нескольких контролируемых исследований показано, что только у трети этих пациентов наблюдается явный эффект типичных нейролептиков в низких дозах (Cole J.O., 1990). В более поздних исследованиях также подвергают сомнению пользу и безопасность атипичных антипсихотиков при поведенческих расстройствах у пациентов с деменцией (см. «Антипсихотики» ранее в данной главе). По нашему опыту, тиоридазин переносится не лучше, чем низкие дозы более мощных антипсихотиков. Все типичные антипсихотики имеют опасную тенденцию вызывать псевдопаркинсонизм и акатизию у пожилых. Эти трудности, а также повышенный риск поздней дискинезии и, возможно, спутанности сознания при добавлении противопаркинсонических препара-

[1] Несмотря на это, нейропротектор цитиколин (Цераксон), показавший свою эффективность и безопасность у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами, может быть потенциальным кандидатом на изучение возможности его применения у пациентов с болезнью Альцгеймера. – *Прим. ред.*

тов часто делают типичные антипсихотики неподходящими препаратами для лечения возбуждения при деменции. Мы обнаружили, что низкие дозы атипичных антипсихотиков (0,5–1 мг рисперидона или 2,5–5 мг оланзапина) иногда помогают при возбуждении и психозах, связанных с деменцией. В низких дозах они вызывают малое количество ЭПС или вообще не провоцируют их. Тем не менее, как указано ранее, в недавнем исследовании CATIE (Schneider L.S. et al., 2006) не обнаружено значимо более высокой эффективности оланзапина, рисперидона и кветиапина по сравнению с плацебо, в то же время у этих препаратов было значимо больше побочных эффектов.

Существует ряд других способов лечения возбуждения при деменции. Во-первых, лечение деменции ингибиторами ацетилхолинэстеразы часто уменьшает поведенческие расстройства, связанные с деменцией. Таким образом, следует в первую очередь назначать ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Мы получали хорошие результаты при лечении некоторых пациентов с депрессией и возбуждением умеренными дозами вальпроата (500–1250 мг/сут.) (Schatzberg A.F., DeBattista C., 1999). К сожалению, многие пожилые больные не переносят высокие дозы Депакота. P.N.Tariot и соавт. показали, что максимальная переносимая доза в этой популяции составляет приблизительно 800 мг/сут., т.е. 11,5 мг/кг/сут. (Profenno L.A. et al., 2005). В одном многоцентровом исследовании, включавшем 153 пациента, не обнаружено, что вальпроат в дозе 800 мг/сут. значимо эффективнее плацебо при возбуждении у пациентов в психоневрологическом интернате (Tariot P.N. et al., 2005). В недавно проведенном исследовании было показано, что этот препарат достоверно эффективнее плацебо по способности предупреждать появление возбуждения или психоза у больных деменцией (Tariot P.N. et al., 2011). В ряде исследований показан эффект карбамазепина против возбуждения при деменции (Gleason R.P., Schneider L.S., 1990). В одном контролируемом исследовании карбамазепин (средняя доза 300 мг) был значимо эффективнее плацебо при возбуждении у пациентов с деменцией (Tariot P.N. et al., 1998).Тем не менее мы предпочитаем вальпроат карбамазепину, поскольку последний хуже переносится, имеет более низкий терапевтический индекс и взаимодействует с большим количеством других препаратов, часто принимаемых пожилыми людьми.

Новейшие антиконвульсанты, например габапентин, прегабалин и тиагабин, имеет смысл пробовать применить при возбуждении, однако их влияние мало изучено. Считается, что габапентин, как и бензодиазепины, может провоцировать возбуждение у некоторых пациентов с повреждениями головного мозга, но быть эффективным при возбуждении в других случаях (Goldenberg G. et al., 1998; Miller L.J., 2001). Возможно, у некоторых пациентов наблюдался бы ответ на бензодиазепины, особенно оксазепам, из-за его простого метаболизма. Этот препарат, по крайней мере, позволяет рассчитывать на быстрый эффект при адекватно подобранной дозе. К сожалению, у многих пациентов с деменцией наблюдается спутанность сознания на фоне бензодиазепинов, и в настоящее время мы предпочитаем бензодиазепинам атипичные антипсихотики и вальпроат.

В отдельных анализах случая рассмотрены другие препараты. Наиболее изучен пропранолол, однако его использование ограничивается в основном случаями возбуждения и агрессии у пациентов молодого возраста с повреждениями мозга (Greendyke R.M., Kanter D.R., 1986; Greendyke R.M. et al., 1989; Weiler P.G. et al., 1988). В некоторых сообщениях возбуждение уменьшается, как только достигнута определенная доза пропранолола, однако в большинстве исследований улучшение наступает через месяц после приема целевой дозы. Для госпитализированных пациентов с возбуждением, неусидчивостью, раздражительностью при деменции месяц – это слишком долгий срок, помимо этого, пропранолол повышает риск ортостатической гипотензии, а в результате – падений. При включении пропранолола в терапевтическую схему у пожилых начальная доза должна составлять 10 мг 2 раза в день, и дозу следует повышать по 10–20 мг каждые 2 дня до 200 мг/сут., останавливаясь на более низкой дозе при гипотензии или других побочных эффектах. Кроме того, пропранолол может вызвать делирий. A.H.Glassman и соавт. (1979) показали, что ортостатическая гипотензия на фоне ТЦА значительно более выражена у пациентов, принимающих несколько препаратов по поводу сердечно-сосудистого заболевания, чем у соматически здоровых пациентов с депрессией. Это относится и к пропранололу – вероятно, его не следует назначать пациентам, принимающим много кардиологических или других препаратов.

Проведено несколько исследований эффективности тразодона и буспирона при возбуждении у пожилых больных с деменцией (Colenda C.C.III, 1988; Lebert F. et al., 1994; Pinner E., Rich C.L., 1988; Sultzer D.L. et al., 2001). Последний часто используют в некоторых психоневрологических интернатах в дозах 10–45 мг/сут. Позднее в контролируемых исследованиях СИОЗС, например циталопрама в дозе приблизительно 20 мг/сут., показана эффективность против расстройств поведения при деменции.

Психосоциальные меры могут быть более эффективными, чем лекарства, при лечении возбуждения у пожилых людей с деменцией. Простые действия, например сохранение ориентировки по календарю и часам, а также включенный свет по ночам могут значительно уменьшать возбуждение у пациентов с деменцией. Также выявление и лечение сопутствующих соматических заболеваний, например инфекций мочевыводящих путей, часто помогает при возбуждении больше, чем любая фармакотерапия. Необходимы более качественные исследования других препаратов у пожилых, однако в отсутствие таких исследований врачам приходится осторожно делать все возможное при помощи доступных средств.

Умственная отсталость

Как и пожилых больных деменцией, больных с тяжелой умственной отсталостью в течение десятков лет лечили в специализированных учреждениях от различных поведенческих расстройств антипсихотиками (например, низкими дозами галоперидола или рисперидона). Многие пациенты даже с минимальным интеллектуальным дефицитом в определенные периоды получают

антипсихотики или нормотимики против поведенческих расстройств (Haw C., Stubbs J., 2005). Согласно решению суда, состояние таких пациентов оценивают, когда они не принимают препараты, и оказывается, что только у части пациентов, длительно получающих антипсихотики, клиническое состояние лучше на их фоне, чем без них. Случаи хорошего ответа на антипсихотики у больных с умственной отсталостью недостаточно исследованы, однако возможно, что у некоторых психотические симптомы можно квалифицировать как шизофрению. С середины 1990-х годов атипичные антипсихотики все шире применялись для лечения поведенческих расстройств у умственно отсталых пациентов и при повреждениях головного мозга. Накапливаются доказательства того, что такие препараты, как рисперидон, полезны как при коротком, так и при длительном лечении нарушений поведения, аффективных симптомов или самоповреждающего поведения при сниженном интеллекте (Biederman J. et al., 2006; Reyes M. et al., 2006b; Shedlack K.J. et al., 2005).

В качестве руководства можно использовать общие принципы лечения умственно отсталых. У таких пациентов часто наблюдается отклоняющееся поведение (например, они раздеваются, прыгают, тычут пальцами в глаза), которое может становиться значительно более выраженным при психических расстройствах. Оценка (мониторинг) таких целевых поведенческих мишеней может быть ценным показателем эффекта лечения у пациентов, которые зачастую не говорят. Состояние можно диагностировать по вегетативным проявлениям, например изменениям сна, аппетита, по нарушениям двигательной активности, а также на основании данных семейного анамнеза об особенностях течения психического расстройства. Таким образом, стратегия лечения поведенческих расстройств у умственно отсталых вырабатывается методом проб и ошибок и корректируется на основании данных мониторинга целевого поведения до и во время терапии (Sovner R., 1989). В целом, чтобы оценить эффективность определенного препарата, может потребоваться несколько недель.

В некоторых статьях упоминают о существовании депрессивных и биполярных аффективных расстройств, которые протекают атипично у пациентов с относительным или полным отсутствием речи (Sovner R., Hurley A., 1983). Таким пациентам показана терапия стандартными антидепрессантами или нормотимиками.

Если предположить, что гиперактивность, беспокойство и периодическая агрессия по отношению к себе или окружающим при умственной отсталости обычно не вызвана психозом, или если эмпирически установлено, что поведение не меняется от антипсихотиков, что делать в этой ситуации? Возможно применение атипичных антипсихотиков, СИОЗС, вальпроата, буспирона, пропранолола, габапентина и карбамазепина. К сожалению, ни один из этих препаратов не был исследован в плацебо-контролируемых клинических испытаниях у умственно отсталых с расстройствами поведения. Тем не менее все они изучались в небольших открытых исследованиях в этой группе, и авторы обнаруживали стойкий, хотя и часто отдаленный терапевтический эффект в данной группе пациентов.

В дополнение к антипсихотикам, самые большие надежды как на препараты для купирования агрессии в различных группах психически больных возлагают на карбонат лития и вальпроат. При судорожных расстройствах обоснован перевод на карбамазепин или вальпроат. Надолол также, предположительно, может использоваться, поскольку это β-блокатор, который не проходит через гематоэнцефалический барьер и уменьшает эпизодическую агрессию за счет периферического действия на мышцы. Пропранолол требует титрования (от 30 до 480 мг/сут.), чтобы определить эффективную дозу, и может вызвать гипотензию, брадикардию и делирий. Необходимый контроль артериального давления и ЧСС перед каждым приемом дозы более 120 мг/сут. невозможен при определенных обстоятельствах.

Буспирон эффективен в дозе 15–60 мг/сут., однако терапевтический эффект наступает нескоро. Различные специалисты сообщают, что буспирон малоэффективен при лечении умственно отсталых пациентов с выраженной агрессией. По предварительным данным, у таких пациентов могут быть эффективны СИОЗС. Более подробно многие из этих препаратов рассмотрены в главе 3 («Антидепрессанты»), главе 4 («Антипсихотики») и главе 5 («Нормотимики»).

При судорожных расстройствах на фоне умственной отсталости или в ее отсутствие существует опасение, хотя и не доказанное, что психотропные препараты, в том числе ТЦА и нейролептики, могут снижать судорожный порог и повышать вероятность или частоту приступов. Мапротилин, имипрамин и амитриптилин чаще всего вызывают судорожные расстройства у пациентов без умственной отсталости, страдающих депрессией. Однако по нашему опыту, на фоне приема именно этих ТЦА наиболее часто развивались судорожные расстройства у пациентов McLean Hospital. Тразодон с наименьшей вероятностью снижает судорожный порог. Бупропион и кломипрамин также могут вызывать судорожные расстройства. Считается, что галоперидол и молиндон из типичных антипсихотиков с наименьшей вероятностью вызывают судорожные расстройства. По нашему опыту, хлорпромазин и локсапин иногда связаны с судорожными припадками, и наибольшую проблему представляют судорожные припадки на фоне клозапина (см. гл. 4). При диагностированных судорожных расстройствах, которые контролируются антиконвульсантами, относительно маловероятно, что какой-либо из стандартных психотропных препаратов вызовет клинически значимое увеличение частоты припадков. При умственной отсталости у пациентов, принимающих фенитоин, фенобарбитал или примидон против судорожных расстройств, существует вероятность того, что сам противосудорожный препарат служит причиной когнитивных расстройств. В ряде случаев обоснован перевод на карбамазепин, с целью определения динамики когнитивных функций на фоне этого препарата с другим действием.

При умственной отсталости с гиперактивностью также можно попробовать применять психостимуляторы под тщательным наблюдением. Преимущество психостимуляторов состоит в том, что они вызывают отчетливые клинические эффекты (улучшение или ухудшение) в течение нескольких

часов или дней после достижения достаточной дозы, поэтому пробный курс психостимуляторов можно провести в течение 1–2 нед.

Соматические заболевания

Некоторые психические синдромы вызваны или в значительной степени связаны с соматическими расстройствами. Другие часто связаны с препаратами, которые применяются при соматических или неврологических заболеваниях. С другой стороны, некоторые соматические состояния и препараты против соматических расстройств усложняют применение стандартных психотропных препаратов для лечения сопутствующих психических расстройств.

Психические расстройства, вызванные соматическими заболеваниями

Психические расстройства, особенно депрессия, могут быть связаны (и, предположительно, вызваны) нарушением функции щитовидной железы или надпочечников, уремией, раком поджелудочной железы или любым другим раком с метастазами. Такая соматическая провокация депрессии наблюдается достаточно часто и эти факторы должны быть учтены при определении этиологии болезни. Другие, более очевидные состояния, например инсульты, рассеянный склероз, системная красная волчанка и болезнь Паркинсона, часто связаны с депрессией, а также психоорганическим синдромом.[1]

Хронические болевые синдромы, например головная боль и боль в спине, настолько часто связаны с депрессивными синдромами, что первичная терапия антидепрессантами часто показана и эффективна. При некоторых соматических состояниях, например гипотиреозе, лечение лежащего в основе расстройства является первоочередной задачей. В других случаях неизлечимое соматическое или неврологическое состояние само по себе не служит противопоказанием к стандартной антидепрессивной терапии.

Гипотиреоз, кофеинизм, гипогликемия, височная эпилепсия, пароксизмальная тахикардия и феохромоцитома могут имитировать паническое расстройство, и их необходимо исключить. При неэффективности стандартной фармакотерапии требуется повторное соматическое обследование. В обзоре A. B. Raj и D. V. Sheehan (1988) указаны некоторые полезные методы для базовой дифференциальной диагностики. Например, приступы пароксизмальной тахикардии обычно начинаются и заканчиваются более резко, чем панические атаки, и ЧСС достигает 140–200 уд./мин. Напротив, при паническом расстройстве ЧСС редко превышает 140 уд./мин. При феохромоцитоме тревога – только четвертый по частоте симптом, и у многих пациентов с этим состоянием наблюдается тахикардия и повышение артериального давления, не сопровождающееся необоснованным страхом; кроме того, при данном

---

[1] В РФ для терапии психических расстройств, сопровождающихся снижением когнитивных функций органического генеза, также используются ноотропные средства, включая Церебролизин (одноименная торговая марка, производитель «Эвер Нейро Фарма ГмбХ»). – *Прим. ред.*

расстройстве в семье больного часто повышена частота нейрофиброматоза и пятен «кофе с молоком».

Гипертиреоз связан с расстройствами сна, ощущением жара и более выраженным тремором, наряду с другими симптомами. И наконец, височная эпилепсия может представлять наиболее трудную диагностическую дилемму. Практически у 25% пациентов с этим расстройством тревога развивается во время ауры или во время приступа. Тем не менее эти пациенты часто жалуются на другие симптомы, например нарушения восприятия и потерю концентрации. При обследовании пациентов с вероятным паническим расстройством необходимо проводить осмотр и собирать полный анамнез. При необходимости исключить какие-либо заболевания проводят лабораторные исследования.

В настоящее время появляется все больше сообщений о положительном опыте применения психостимуляторов у пациентов с тяжелыми соматическими или хирургическими заболеваниями в медицинских учреждениях. На консультации психиатра эти пациенты обычно подавлены, заторможены, практически не разговаривают, они теряют массу тела, не едят, не участвуют в лечении, отстранены и выглядят безнадежными. Психостимуляторы могут улучшить их состояние в течение 1–2 дней, и часто их можно отменить через 2–4 нед., когда соматическое состояние пациента улучшится. Ни в одном из 17 опубликованных клинических наблюдений не приводится информация о серьезных побочных эффектах. Таким образом, повышение ЧСС и артериального давления не является серьезной проблемой. Несмотря на аноректический эффект при ожирении, у соматических больных масса тела быстро восстанавливался на фоне метилфенидата. Иногда психостимуляторы назначают из-за того, что противопоказаны ТЦА, однако результаты такой терапии достаточно положительные, чтобы считать психостимуляторы препаратами первого ряда для таких пациентов. Стандартные антидепрессанты редко улучшают настроение или активность через несколько дней.

За последние годы проведен ряд исследований депрессии после инсульта. Выявлено, что депрессии после острых сердечно-сосудистых расстройств наблюдаются приблизительно у половины пациентов и могут быть устранены антидепрессантами. Действительно, в большинстве исследований антидепрессантов при лечении постинсультных депрессий показано значимое улучшение настроения и поведения и даже повседневной деятельности на фоне терапии (Chen Y. et al., 2006; Gaete J.M., Bogousslavsky J., 2008). Проведено несколько контролируемых исследований: одно – нортриптилина (Lipsey J. et al., 1984), одно – тразодона (Reding M.J. et al., 1986) и одно – флуоксетина (Dam M. et al., 1996). Нортриптилин был в целом эффективен, однако у 3 из 17 пациентов развился делирий (Lipsey J. et al., 1984). При длительном лечении и концентрации в плазме выше 100 нг/мл эффект был более выраженным. Тразодон был менее эффективен по сравнению с плацебо, однако значимый положительный эффект наблюдался у пациентов с отрицательным тестом супрессии дексаметазона и у пациентов с выраженными депрессивными проявлениями (Reding M.J. et al., 1986). Чтобы избежать побочных эффектов,

лучше медленно и осторожно повышать дозы этих препаратов. Флуоксетин (20 мг/сут.) значимо способствовал выздоровлению во время реабилитации у пациентов после инсульта (Dam M. et al., 1996). В этой работе исследованы 52 тяжело инвалидизированных пациента с гемиплегией. В группе пациентов, получавших флуоксетин, значительно уменьшалась подавленность, улучшалась повседневная деятельность и уменьшался неврологический дефицит по сравнению как с пациентами, получавшими мапротилин, так и с пациентами, получавшими плацебо. В действительности мапротилин, по-видимому, замедлял реабилитацию, тогда как флуоксетин в целом улучшал различные показатели выздоровления после инсульта при длительности лечения 3 мес. Флуоксетин также может уменьшать проявления эмоциональной лабильности, которые часто наблюдаются после инсульта (Choi-Kwon S. et al., 2006). Также сообщают об эффективности ЭСТ при постинсультной депрессии. У большинства пациентов с когнитивными расстройствами до ЭСТ после ЭСТ когнитивные функции улучшались. Напротив, R.G.Robinson и соавт. (2000) сообщили, что нортриптилин был эффективнее флуоксетина или плацебо при постинсультной депрессии. Как отмечалось выше, сертралин может предотвращать развитие постинсультной депрессии.

При СПИДе может наблюдаться множество психических расстройств, однако их частота не выше, чем в тщательно сформированной контрольной группе. Согласно исследованиям, субсиндромальная депрессия наиболее часто встречается в данной популяции, и считают, что для лечения этих пациентов можно применять СИОЗС. Тем не менее некоторые психические расстройства могут быть прямым следствием поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции. На определенном этапе заболевания у большинства ВИЧ-инфицированных развивается ВИЧ-энцефалит. На ранних стадиях энцефалита могут наблюдаться изменения настроения и личности, тогда как позже возможны мании, психозы и деменция. У пациентов с другими неврологическими последствиями ВИЧ-инфекции, в том числе лимфомой мозга или токсоплазмозом, часто наблюдаются когнитивные и психические симптомы. Эти расстройства обычно развиваются на поздних стадиях заболевания.

Зидовудин (ранее азидотимидин) часто позволяет устранить психопатологические явления, связанные с ВИЧ-энцефалопатией. Также ВИЧ-ассоциированную психопатологию можно лечить антидепрессантами, солями лития и высокопотенциальными антипсихотиками. Тем не менее, поскольку пациенты при СПИДе обычно достаточно чувствительны к побочным эффектам психотропных препаратов, следует быть осторожным.

Недавнее появление ингибиторов протеаз имеет огромное значение для ВИЧ-положительных пациентов. Все современные ингибиторы протеаз являются мощными ингибиторами изофермента 3A3/4 цитохрома P450 и сами метаболизируются этим ферментом. Поэтому необходимо быть осторожным при сочетании этих препаратов с нефазодоном, флувоксамином и зверобоем. Помимо этого, один ингибитор протеазы, ритонавир (Норвир), также ингибирует изофермент 2D6 цитохрома P450 и может повышать кон-

центрацию в плазме ТЦА, а также других препаратов, зависящих от этого фермента.

Психические расстройства, связанные с непсихотропными препаратами

Различные старые гипотензивные препараты (например, резерпин, метилдофа) иногда провоцировали развитие депрессии. Эти препараты редко применяются в современной клинической практике. Тем не менее часто применяется пропранолол, который иногда может вызывать большую депрессию. Во многих случаях оказывается, что β-блокаторы не служат причиной депрессии. Более вероятно, что высокие дозы липофильных β-блокаторов, например пропранолола, могут вызвать сонливость и безразличие, которые иногда принимают за депрессию. В части случаев достаточным оказывается перевод на тиазидные диуретики или на другие β-блокаторы без центрального действия (например, атенолол), у других пациентов применение ТЦА иногда устраняет и депрессию, и гипертензию.

Диазепам иногда связан с утяжелением депрессии. Бензодиазепины и барбитураты могут усиливать СДВГ. Бензодиазепины могут вызывать расстройства памяти, особенно у пожилых.

Психостимуляторы могут усиливать выраженность шизофрении или мании. Стероиды и L-дофа могут вызывать практически все психические синдромы, в том числе делирий, параноидный психоз, манию, депрессию и тревогу.

Все препараты, применяемые для лечения болезни Паркинсона, могут вызывать галлюциноз и спутанность сознания. Иногда антихолинергические препараты против желудочно-кишечных расстройств могут вызывать антихолинергическую спутанность сознания и делирий, как и дигиталис-подобные и циметидин-подобные препараты. Невозможно перечислить или предсказать все препараты или их сочетания, которые в данной дозе у данного пациента могут вызвать или усилить симптомы психических расстройств. У пациентов, получающих несколько препаратов против соматических расстройств, при появлении депрессии, тревоги или психоза после назначения препаратов необходим тщательный пересмотр фармакотерапии. Показана отмена не самых необходимых препаратов и перевод на другие, с менее выраженным центральным действием.

Психические расстройства, осложненные соматическими заболеваниями

Заболевания почек

Многие соматические расстройства оказывают достаточно предсказуемое влияние на фармакокинетику стандартных психотропных препаратов, однако в реальной клинической практике встречаются неожиданные феномены. При терапии солями лития у больных с почечной недостаточностью экскре-

ция лития снижается практически пропорционально снижению почечного клиренса. При значительном повышении концентрации креатинина в крови и азота мочевины в крови без острой почечной недостаточности можно назначать низкие дозы солей лития (например, 150 мг/сут.) и титровать так же, как у здоровых пациентов, однако более осторожно и с меньшим шагом. В данной ситуации дополнительную гибкость дозировки можно получить при помощи жидкого цитрата лития. У некоторых пациентов на фоне гемодиализа состояние можно стабилизировать с помощью солей лития при введении 300 мг однократно после каждой процедуры диализа. Эта доза позволяет поддержать достаточную концентрацию в крови до того, как при следующем диализе ионы лития будут выведены. Сходным образом, у пожилых больных клубочковая фильтрация снижается на 30–40%, по этой причине им требуются более низкие начальная и максимальная дозы, чем у пациентов молодого возраста.

Концентрация гидроксилированных метаболитов ТЦА и других психотропных препаратов также может быть повышена у пожилых больных и при тяжелой почечной недостаточности. Это свидетельствует о том, что в этих группах пациентов необходимо более медленное титрование данных препаратов.

Нередко наблюдается состояние обезвоживания, и это может повышать токсичность препаратов лития. Более того, получены данные о том, что обезвоживание служит фактором риска ЗНС, однако эта связь не доказана окончательно. И наконец, обезвоживание может усиливать ортостатическую гипотензию, вызванную рисперидоном, клозапином, ТЦА и ИМАО.

Задержка мочи может представлять опасность для пожилых больных, особенно мужчин с заболеваниями простаты. В связи с этим пожилым больным не следует без крайней необходимости назначать большинство антихолинергических препаратов, в том числе ТЦА из группы третичных аминов (амитриптилин, имипрамин), низкопотенциальные нейролептики и противопаркинсонические препараты.

Заболевания печени

Ряд трудностей, связанных с эффектом первого прохождения (большинство препаратов частично метаболизируется печенью после всасывания в тонком кишечнике), возникает при повреждении печени или возрастном снижении ее функции. При повреждении ткани печени многие препараты попадают в общий кровоток в значительно бóльших количествах. Обычно глюкуронирование как процесс инактивации препарата оказывается более сохранным, тогда как деметилирование и другие метаболические процессы нарушаются быстрее. По этой причине препараты, например диазепам, которые требуют деметилирования, при циррозе печени достигают значительно большей концентрации в крови, в то же время препараты, подобные лоразепаму, которые только глюкуронируются, перерабатываются нормально. К сожалению, даже опытному клиническому фармакологу не всегда ясно, каким будет влияние

хронического заболевания печени на клиническое действие определенных препаратов.

Вероятно, что при некоторой степени печеночной недостаточности стандартные ТЦА, например амитриптилин и имипрамин, медленнее превращаются в их десметилметаболиты (нортриптилин и дезипрамин). Последствия этих изменений (возможно, седация, спутанность сознания или антихолинергические побочные эффекты) не вполне выяснены. Единственная возможность предотвратить неожиданные эффекты – это очень осторожные назначения, по возможности с определением концентрации препарата в крови. Также следует помнить, что повреждение печени может увеличить время полужизни препарата, что делает возможным постепенное накопление препарата в крови приблизительно через 2 нед. приема постоянной дозы. Большинство психиатров полагают, что флуоксетин безопасен, несмотря на длительный период полужизни. Больным с активным патологическим процессом в печени не следует назначать нефазодон, так как исходные нарушения затрудняют мониторинг ее функции и выявление гепатотоксичности нефазодона, даже если учесть, что она наблюдается редко.

Пониженная концентрация в крови белка, которая часто наблюдается при заболеваниях печени, может также повышать концентрацию свободного препарата, не связанного с белком, что делает препарат более мощным при более низкой концентрации по стандартным показателям. Это в меньшей степени касается венлафаксина, который мало связывается с белками.

Повышенная активность печени также может вызывать проблемы. Некоторые лекарства, в том числе барбитураты, фенитоин, карбамазепин и никотин, индуцируют печеночные ферменты и повышают скорость метаболизма некоторых психотропных препаратов. При этом требуются более высокие дозы для достижения клинического эффекта (см. гл. 3 «Антидепрессанты», гл. 5 «Нормотимики» и гл. 9 «Стратегии усиления терапии при резистентных состояниях»). Также следует отметить, что даже у пациентов, не принимающих никаких медикаментов, природная скорость метаболизма значительно варьирует. Например, A.Glassman и соавт. (1977, обсуждается в главе 3) в своем классическом исследовании обнаружили, что у пациентов с депрессией, получающих 2,5 мг/кг имипрамина, концентрация этого препарата в крови варьировала от 40 до 1040 нг/мл. Таким образом, у пациентов, получающих другие препараты против соматических расстройств, терапевтический эффект может различаться из-за сниженной или повышенной интенсивности метаболизма психотропного препарата в печени (помимо фармакологических взаимодействий, например аддитивной седации или аддитивной постуральной гипотензии).

Учитывая частое отсутствие точной информации о комплексе препаратов, получаемых пациентом, о взаимодействии у определенного пациента, например циметидина, фенитоина, хлоротиазида и изониазида, с имипрамином, врач, добавляющий имипрамин к сочетанию этих препаратов, должен делать это осторожно. Только в том случае, если не наблюдается ни клинического ответа, ни побочных эффектов, концентрация в плазме низка и нет изменений

ЭКГ, следует назначить более высокую дозу имипрамина. Также обнаружено, что некоторые психотропные препараты повышают уровень печеночных ферментов. СИОЗС, ТЦА, карбамазепин и вальпроат, а также другие препараты могут повышать уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ, прежнее название – глутаматоксалоацетаттрансаминаза сыворотки) и аланинаминотрансферазы (АЛТ, прежнее название – глутаматпируваттрансаминаза). Клиническое значение этого повышения остается неясным. Тем не менее особенные опасения вызывает стойкое повышение в 2 раза и более выше нормы. Имеются редкие сообщения о детях младше 2 лет, у которых на фоне вальпроата развивалась фульминантная печеночная недостаточность; у взрослых такой риск минимален. Существует несколько отдельных сообщений о печеночной недостаточности у детей, предположительно связанной с применением ТЦА. В связи с этим рекомендуется фиксировать исходные показатели функции печени перед началом терапии карбамазепином или вальпроатом, а затем определять их каждые 6–12 месяцев.

Ряд препаратов более безопасны при тяжелых заболеваниях печени, поскольку они не подвергаются существенной метаболизации печенью. К ним относятся габапентин, прегабалин и соли лития. Трансдермальный селегилин также в значительной степени метаболизируется минуя печень, и его можно использовать у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.

Заболевания сердца

Появляется все больше доказательств того, что депрессия служит фактором риска ишемической болезни сердца и значительно повышает смертность при инфаркте миокарда (ИМ). Действительно, депрессия в постинфарктном периоде – более сильный предиктор летального исхода, чем многие более очевидные факторы, например систолическая фракция выброса, которая отражает степень поражения сердца. Механизм того, каким образом депрессия может повышать риск ИМ и летального исхода, неизвестен. В настоящее время предполагают, что при депрессии может усиливаться агрегация тромбоцитов и, соответственно, тромбообразование или что депрессия может уменьшать реактивность сердечного ритма. В любом случае терапия антидепрессантами может оказывать благоприятное влияние на восстановление после ИМ. Доказано, что сертралин в постинфарктном периоде хорошо переносится и эффективно устраняет депрессию (McFarlane A. et al., 2001). К сожалению, в этом небольшом открытом исследовании не определялось влияние терапии на коагуляцию или сердечный ритм.

В ряде рандомизированных испытаний было показано, что СИОЗС действует так же, как ТЦА, и лучше переносится при заболеваниях сердца. В исследованиях по сравнению пароксетина с нортриптилином показано, что оба препарата высокоэффективны, однако пароксетин безопаснее и лучше переносится (Nelson J.C. et al., 1999).

Долгое время сохранялись опасения, что все ТЦА кардиотоксичны и вызывают опасные аритмии. Несмотря на то что препараты действи-

тельно вызывают легкую тахикардию (повышение ЧСС на 10 уд./мин) у соматически здоровых пациентов с депрессией, их аритмогенная способность в основном проявляется при передозировке. Механизм, по которому ТЦА и мапротилин влияют на сердечную функцию, – хинидиноподобное замедление сердечного проведения. ТЦА могут снижать раздражимость сердца и подавлять преждевременные сокращения. По этой причине они не противопоказаны в обычных дозах у пациентов с депрессией и преждевременными сокращениями желудочков, так как уменьшают и возбудимость миокарда, и депрессию. Показано, что нортриптилин эффективен и в целом хорошо переносится кардиологическими больными с меланхолической депрессией (Roose S.P. et al., 1994). В последующих работах показано, что пароксетин так же эффективен, как нортриптилин, у пациентов после ИМ, но лучше переносится больными с кардиологическими заболеваниями (Roose S.P. et al., 1998).

Тем не менее ТЦА следует применять с осторожностью при нарушениях проводимости в анамнезе, например при блокаде ножек пучка Гиса. У пациентов с блокадой 1-й степени частота атриовентрикулярной блокады 2:1 составляет 9% на фоне ТЦА по сравнению с 0,7% у пациентов без блокады 1-й степени. ТЦА не следует назначать при выявленной задержке внутрисердечной проводимости. Особенно это относится к пациентам, которые уже принимают антиаритмические препараты, действующие за счет замедления проводимости, из-за опасности аддитивного влияния на проводимость. Не все кардиологи знают о сердечных эффектах ТЦА, и психиатры, которые сотрудничают с кардиологами или врачами первичной помощи, должны информировать своих консультантов в этом отношении.

Другие антидепрессанты с возможным влиянием на возбудимость миокарда – тразодон и венлафаксин. Тразодон не влияет на проведение, но иногда учащает преждевременные сокращения желудочков, чего следует избегать у пациентов с сериями преждевременных сокращений желудочков или желудочковыми бигеминиями. Также существует предположение о повышении риска летального исхода в связи с кардиологической патологией при передозировке. Передозировка венлафаксина, часто в сочетании с другими препаратами или алкоголем, связана с удлинением интервала Q–T, брадикардией, вентрикулярной тахикардией и другими аритмиями. По этой причине по требованию FDA в инструкцию к венлафаксину были внесены соответствующие предупреждения. Риск оказывается значительно ниже, чем при передозировке ТЦА, и может оказаться артефактом, связанным с тем, что более тяжелые состояния обычно лечат венлафаксином, а не СИОЗС. Тем не менее при назначении венлафаксина рекомендуется более тщательное наблюдение и мониторинг кардиологического статуса. Венлафаксин, как и СИОЗС, может вызывать легкое учащение сердечных сокращений. Также этот препарат может повышать диастолическое давление. Таким образом, пациентам с выраженной хронической сердечной недостаточностью не следует назначать венлафаксин без крайней необходимости. Пациентам с гипертензией в анамнезе венлафаксин также нужно назначать с осторож-

ностью, особенно в начале лечения. В работе D.W.Oslin с соавт. сообщается, что венлафаксин плохо переносился в плане сердечно-сосудистых эффектов пожилыми больными в доме престарелых (Oslin D.W. et al., 2003). Из-за этих эффектов и на основании недавних сообщений управляющих организаций в Великобритании о высоком риске летального исхода при передозировке препарат следует с осторожностью назначать пациентам, принадлежащим к группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям.

СИОЗС вызывают небольшое (на 3 уд./мин) повышение ЧСС у соматически здоровых пациентов с депрессией. Несмотря на то что эти препараты не были широко исследованы у пациентов после ИМ, возможность их применения у таких больных обоснована исследованиями на животных и данными, доступными у пациентов с депрессией без сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, данные препараты влияют на артериальное давление меньше, чем другие антидепрессанты. Тем не менее СИОЗС могут замедлять метаболизм различных сердечно-сосудистых препаратов, в том числе дигоксина, некоторых β-блокаторов и антиаритмиков класса 1С. СИОЗС могут повышать концентрацию в крови этих препаратов за счет ингибирования изофермента 2D6 цитохрома P450, и их назначение требует тщательного мониторинга ряда показателей (табл. 12–5). В одном исследовании (Roose S.P. et al., 1994) флуоксетин был менее эффективен, чем нортриптилин, при меланхолической депрессии у пациентов с сердечными заболеваниями, тогда как, согласно другим данным, флуоксетин эффективен и относительно безопасен у кардиологических больных с легкой депрессией. Помимо этого, сообщают, что пароксетин эффективен и лучше переносится в плане сердечно-сосудистых эффектов, чем нортриптилин, при постинфарктной депрессии (Roose S.P. et al., 1998). Эффект сертралина, наблюдаемый у сердечных больных, был изучен в 2 крупных многоцентровых исследованиях, проведенных в последнее десятилетие. Препарат улучшает качество жизни и, возможно, увеличивает ее продолжительность, оказывая менее выраженный эффект на настроение (O'Connor C.M. et al., 2010; Swenson J.R. et al., 2003; Taylor C.B. et al., 2005).

Наиболее значимый побочный эффект ТЦА и ИМАО – постуральная гипотензия, которая может усиливаться (потенцироваться) у пациентов, которые уже принимают такие препараты, как пропранолол, также провоцирующий гипотензию. Пациенты со стойкими сердечными заболеваниями, но без хронической сердечной недостаточности, возможно, переносят антидепрессанты хорошо, однако больные, получающие множество кардиологических препаратов, особенно склонны к постуральной гипотензии и другим побочным эффектам. В связи с этим у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца и выраженной депрессией, возможно, наиболее адекватным терапевтическим средством является ЭСТ.

Бупропион изучали у пациентов с депрессией с кардиологическими заболеваниями умеренной тяжести, и, по-видимому, он переносится лучше ТЦА. Даже при передозировке бупропион обычно не оказывает значительного влияния на сердечную функцию (Spiller H.A. et al., 1994).

Таблица 12–5. Взаимодействие распространенных психоактивных веществ с сердечно-сосудистыми препаратами

Препарат	ТЦА	СИОЗС	Антипсихотики	Соли лития	Карбамазепин
Блокаторы кальциевых каналов	Усиливают гипотензию	Неприменимо	Усиливают гипотензию	Повышают или снижают концентрацию лития, вызывают брадикардию	Повышают концентрацию карбамазепина
Тиазидные диуретики	Могут усиливать гипотензию	Неприменимо	Усиливают гипотензию	Повышают концентрацию лития	Неприменимо
β-блокаторы	Могут усиливать гипотензию	Могут повышать концентрацию β-блокаторов	Повышают концентрацию антипсихотика	Неприменимо	Уменьшают концентрацию β-блокаторов
Резерпин, гуанетидин	Антагонисты гипотензивных препаратов	Неприменимо	Усиливают гипотензию	Неприменимо	Неизвестны
Клонидин, празозин	Усиливают гипотензию	Неприменимо	Усиливают гипотензию	Неприменимо	Неизвестны
Антиаритмики класса 1А	Замедляют сердечную проводимость	Неприменимо	Замедляют сердечную проводимость	Увеличивают период рефрактерности синусового узла	Могут уменьшать концентрацию антиаритмика
Антиаритмики класса 1С	Замедляют сердечную проводимость	Повышают концентрацию препаратов класса 1С	Могут замедлять сердечную проводимость	Увеличивают период рефрактерности синусового узла	Могут уменьшать концентрацию антиаритмика
Препараты наперстянки	Повышают концентрацию дигоксина и ТЦА	Могут повышать концентрацию дигоксина	Могут повышать концентрацию дигоксина	Увеличивают период рефрактерности синусового узла	Неизвестны

Заболевания легких

Пациенты с заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой, эмфиземой и апноэ во сне, часто встречаются в практике психиатра, и некоторые психотропные препараты в этой группе пациентов могут вызывать проблемы. Например, бензодиазепины могут быть противопоказаны при апноэ во сне, так как могут еще больше расслаблять дыхательные пути и ограничивать и без того сниженный поток воздуха. Золпидем, вероятно, в меньшей степени, чем бензодиазепины, оказывает этот эффект. Помимо этого, бензодиазепины уменьшают гипоксический ответ на вентиляцию, и поэтому их следует с осторожностью применять при хронической обструктивной болезни легких с повышением содержания CO_2. Более того, психотропные препараты со значительной антихолинергической активностью могут снижать бронхиальную секрецию и приводить к обострению легочных заболеваний. Таким образом, следует быть осторожным при лечении пациентов с заболеваниями легких такими препаратами, как амитриптилин и бензтропин.

Многие препараты, применяемые против легочных заболеваний, взаимодействуют с психотропными препаратами при совместном приеме. Например, флувоксамин ингибирует метаболизм теофиллина, концентрация которого может достичь потенциально токсического уровня. Таким образом, концентрацию теофиллина необходимо часто проверять, если необходимо сочетать его с флувоксамином. В свою очередь, препараты, подобные теофиллину, повышают экскрецию и снижают концентрацию лития в крови.

Судорожные расстройства

Известно, что многие психотропные препараты снижают судорожный порог, и, таким образом, их следует применять с осторожностью при судорожных расстройствах в анамнезе. Такое действие оказывают антипсихотики, однако молиндон и тиоридазин при судорожных расстройствах могут быть в этом отношении более благоприятными. Клозапин по сравнению с другими антипсихотиками, возможно, имеет наибольший потенциал для индукции судорожного расстройства: до 5% пациентов переносят судорожные припадки при дозах более 600 мг/сут. ТЦА и тетрациклические препараты также обладают способностью снижать судорожный порог; в этом отношении наиболее опасны амитриптилин и мапротилин. Бупропион, возможно, противопоказан пациентам с судорожными расстройствами в анамнезе, поскольку он дозозависимо вызывает припадки. Тем не менее СИОЗС и венлафаксин в данной группе пациентов, по-видимому, достаточно безопасны.

Антиконвульсанты также вступают в различные взаимодействия. Карбамазепин индуцирует ферменты, которые снижают концентрацию в крови различных препаратов, в том числе ТЦА, клоназепама и большинства антипсихотиков. Окскарбазепин в наименьшей степени индуцирует изофермент 3A3/4 цитохрома P450. СИОЗС, с другой стороны, может значительно повышать концентрацию карбамазепина.

Безусловно, имеют место и другие аддитивные или антагонистические взаимодействия. Некоторые наиболее изученные обсуждаются в предыдущих главах, посвященных отдельным классам препаратов.

Болевые расстройства

Антидепрессанты и другие психотропные препараты давно применяются при различных болевых синдромах, в том числе невралгии тройничного нерва, периферической невропатии, артритах, миофасциальных болях, фибромиалгии, для профилактики мигрени и при болях, связанных с некоторыми формами рака. Более чем в 40 плацебо-контролируемых исследованиях сообщалось, что антидепрессанты эффективны при боли, независимо от наличия в клинической картине депрессии.

Действие ТЦА наблюдали в течение более долгого времени, и это группа психотропных препаратов, которую наиболее обоснованно применяют при болевых расстройствах. Хорошо изучены и эффективны при различных болевых состояниях ТЦА из группы третичных аминов, особенно амитриптилин, имипрамин и доксепин. Вначале считалось, что механизм их действия заключается в повышении периферической доступности серотонина, что, в свою очередь, модулирует ответ на боль. Это объяснение, по-видимому, неверно. Некоторые ТЦА с более выраженным норадренергическим, чем серотонинергическим действием также эффективны против боли, тогда как СИОЗС, которые значительно повышают доступность периферического серотонина, иногда менее эффективны. Например, в сравнительном исследовании эффективности амитриптилина и циталопрама (СИОЗС) для профилактики хронических головных болей напряжения обнаружена эффективность амитриптилина и неэффективность циталопрама (Bendtsen L. et al., 1996). Дозы амитриптилина или имипрамина не более 25–50 мг/сут. часто с успехом применяют для профилактики и лечения болевых расстройств. Тем не менее анальгетический эффект ТЦА зависит от дозы, и более высокие дозы могут быть эффективнее, чем низкие.

Попытки применять СИОЗС для лечения боли были не слишком успешны, однако существуют некоторые доказательства их эффективности при невропатической боли. Некоторые пациенты сообщают о пользе СИОЗС в профилактике мигрени, несмотря на то что в начале терапии у некоторых из них головные боли усиливаются. Результаты открытых исследований пароксетина в дозе 10–50 мг/сут. при хронических ежедневных головных болях многообещающие (Foster C.A., Bafaloukos J., 1994), тогда как результаты двойных слепых исследований менее обнадеживают (Langemark M., Olesen J., 1994).

Венлафаксин и дулоксетин, которые по механизму действия напоминают ТЦА, также активно изучались при хронических болях. Низкие дозы венлафаксина (около 25–75 мг/сут.) оказались эффективными, однако, как и для ТЦА, более высокие дозы могут действовать сильнее. В 6-недельном двойном слепом исследовании венлафаксин XR в дозах 150–225 мг/сут. был значимо более эффективен, чем плацебо, при диабетических невропа-

тических болях. Венлафаксин XR в дозе 75 мг/сут. не отличался от плацебо (Kunz N.R. et al., 2000). Согласно предварительным данным, ИОЗСН дулоксетин в дозе 60–80 мг/сут. при невропатической боли оказывает действие, сходное с венлафаксином и ТЦА.

Дулоксетин стал первым препаратом, одобренным для лечения болей, связанных с диабетической невропатией, в 2004 г. В 2009 г. он был одобрен для лечения фибромиалгии (Arnold L.E. et al., 2004). В дальнейшем его одобрили для лечения боли в спине. У больных с диабетической невропатией дулоксетин уже на первой неделе значимо уменьшал как дневные, так и ночные боли. Дозы, которые оказались эффективными в клинических испытаниях при диабетической невропатии, составляли 60–120 мг/сут. Дулоксетин также уменьшает болевые симптомы при депрессии, в том числе миалгию и боль в спине. Таким образом, дулоксетин все чаще применяется в клиниках для купирования болевых синдромов. Для пациентов с хроническими невропатическими болями и депрессией дулоксетин особенно показан.

Другие психотропные препараты также оказываются эффективными при болевых расстройствах. Более новые ИОЗСН, включая милнаципран и десвенлафаксин, оказались эффективными при некоторых болевых синдромах. Милнаципран в 2009 г. был одобрен для лечения фибромиалгии. Исследование возможности применения десвенлафаксина для облегчения боли пока не дало положительного ответа.

Как указано в главе 5 («Нормотимики»), габапентин и прегабалин хорошо изучены при невропатических болях. Габапентин в дозах до 3600 мг/сут. эффективен и хорошо переносится у многих пациентов с болями. В результате габапентин стал обычным препаратом в большинстве клиник при лечении болевого синдрома. Прегабалин также одобрен для лечения болей при диабетичесой невропатии, а также невралгии тройничного нерва. Он был также первым препаратом, одобренным для лечения фибромиалгии. Терапевтическая доза прегабалина, назначаемого для облегчения боли, составляет 150–300 мг/сут. и принимается в 2 приема. Исследованы также дозы до 600 мг/сут., но они, по-видимому, не существенно превосходят по эффективности относительно низкие дозы.

Галоперидол и хлорпромазин в ряде открытых исследований оказался эффективным при невропатической боли. Карбамазепин был эффективен при лечении периферических невропатий; соли лития иногда применяются при кластерных головных болях.

Некоторые препараты, которые часто применяются при болевых расстройствах, могут взаимодействовать со стандартными психотропными препаратами. Например, трамадол, который показан при умеренной и сильной боли, наряду с другими анальгетическими свойствами, действует как ИОЗСН. Помимо этого, он служит субстратом изофермента 2D6 цитохрома P450. Таким образом, существует вероятность как фармакокинетического, так и фармакодинамического взаимодействия с некоторыми СИОЗС, и иногда сообщают о серотониновом синдроме при их сочетании. Опиаты при сочетании с препаратами, угнетающими ЦНС (в том числе бензодиазепинами),

иногда связаны с угнетением дыхания, особенно при передозировке. Сходным образом, каризопродол (Сома) может взаимодействовать с другими препаратами, угнетающими ЦНС, в том числе барбитуратами и бензодиазепинами, что усиливает седацию, головокружение и (при передозировке) угнетение дыхания. Давно известно, что меперидин (Демерол) вызывает серотониновый синдром в сочетании с ИМАО, и такое сочетание противопоказано. Несмотря на то что ИМАО безопасно сочетают с другими наркотическими препаратами, взаимодействие с опиатами, такими как фентанил, иногда непредсказуемо.

Выводы

Теоретические представления о действии и взаимодействии препарата должны применяться в конкретных случаях клинической практики, когда необходимо оценить последствия добавления нового психотропного препарата к предшествующей смеси терапевтических и психиатрических препаратов. К сожалению, эффекты препаратов не суммируются, как слагаемые в математическом выражении. Например, можно предположить, что действие D-амфетамина, как непрямого агониста дофамина, будет противоположно действию галоперидола – достаточно избирательного дофаминоблокирующего препарата. Тем не менее на практике некоторые пациенты чувствуют себя более оживленными и трудоспособными при добавлении к галоперидолу D-амфетамина. Препараты обычно действуют на несколько рецепторов, а также на пре- и постсинаптические рецепторы одного типа, что приводит к потенциально сложным эффектам и взаимодействиям. Врач часто сталкивается с терапией шизофрении, агорафобии с паническими атаками или депрессией у пациента с несколькими соматическими заболеваниями. В этой ситуации лекарственная терапия соматических заболеваний с большой вероятностью влияет на метаболизм и всасывание психотропных препаратов или оказывает аддитивные, противоположные или (чаще всего) неизвестные эффекты.

Вся лекарственная терапия представляет собой серию эмпирических пробных курсов; лечение соматических больных состоит из более сложных курсов. Врач может попытаться предположить наиболее вероятные пути, по которым действие препарата будет меняться в результате соматической болезни и текущей терапии, однако это будут лишь догадки. При частично предсказуемых лекарственных взаимодействиях можно попытаться избежать их, выбирая психиатрические препараты, которые с меньшей вероятностью вызовут проблемы, или осторожно назначить их, тщательно наблюдая за состоянием пациента на предмет предсказуемых и непредсказуемых нежелательных эффектов в сотрудничестве с терапевтами, которые лечат соматические заболевания пациента. Обычно врач опасается, что соматические больные будут крайне чувствительны и у них легко будут развиваться токсические эффекты психотропных препаратов, однако на практике это встречается редко. У некоторых пациентов состояние может ухудшаться,

в то же время другие больные с аналогичным соматическим состоянием переносят психотропные препараты очень хорошо.

Литература

ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics: ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 111(4):1001–1020, 2008 18378767

Alessi N, Naylor MW, Ghaziuddin M, Zubieta JK: Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(3):291–304, 1994 8169173

Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD: Late-life depression: a model for medical classification. Biol Psychiatry 58(4):283–289, 2005 16026764

Altshuler LL, Szuba MP: Course of psychiatric disorders in pregnancy. Dilemmas in pharmacologic management. Neurol Clin 12(3):613–635, 1994 7990794

Aman MG, De Smedt G, Derivan A, et al; Risperidone Disruptive Behavior Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. Am J Psychiatry 159(8):1337–1346, 2002 12153826

Aman MG, Gharabawi GM; Special Topic Advisory Panel on Transitioning to Risperidone Therapy in Patients With Mental Retardation and Developmental Disabilities: Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. J Clin Psychiatry 65(9):1197–1210, 2004 15367046

Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, et al: National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (the MTA): design challenges and choices. Arch Gen Psychiatry 54(9):865–870, 1997 9294378

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 50(9):2974–2984, 2004 15457467

Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ: Childhood-onset schizophrenia: a followup study. Schizophr Bull 20(4):599–617, 1994 7701271

Bairy KL, Madhyastha S, Ashok KP, et al: Developmental and behavioral consequences of prenatal fluoxetine. Pharmacology 79(1):1–11, 2007 17077648

Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al: Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. J Dev Behav Pediatr 27(1):1–10, 2006 16511362

Barbarich NC, McConaha CW, Gaskill J, et al: An open trial of olanzapine in anorexia nervosa. J Clin Psychiatry 65(11):1480–1482, 2004 15554759

Barkley RA, Cunningham CE: Do stimulant drugs improve the academic performance of hyperkinetic children? A review of outcome studies. Clin Pediatr (Phila) 17(1):85–92, 1978 22418

Barnett MJ, Wehring H, Perry PJ: Comparison of risk of cerebrovascular events in an elderly VA population with dementia between antipsychotic and nonantipsychotic users. J Clin Psychopharmacol 27(6):595–601, 2007 18004126

Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, et al: Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34(5):649–657, 1995 7775360

Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S: Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review (erratum: Hum Psychopharmacol 22:413, 2007). Hum Psychopharmacol 22(3):121–128, 2007 17397101

Ben Amor L: Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. J Affect Disord 138(suppl):S22–S30, 2012 22405602

Benazzi F: Mania associated with donepezil (letter). Int J Geriatr Psychiatry 13(11):814–815, 1998 9850879

Benazzi F, Rossi E: Mania and donepezil (letter). Can J Psychiatry 44(5):506–507, 1999 10389619

Алфавитный указатель

В

Д

О

Р

Т